

3 ع ت

مجلة الجوهرة / مجلة وعم مدرسية

للتخضير لشهادة البكالوريا - إعداد

الاستاذة خيرة فليتي



شعارنا: أفضل طريقة للتدريب على منهجية الدراسة في المادة أن
نتناول الدروس على شكل وضعيات مشكلية في صيغة تمارين.

العدد 04: وحدة دور البروتين في الدفاع عن الذات



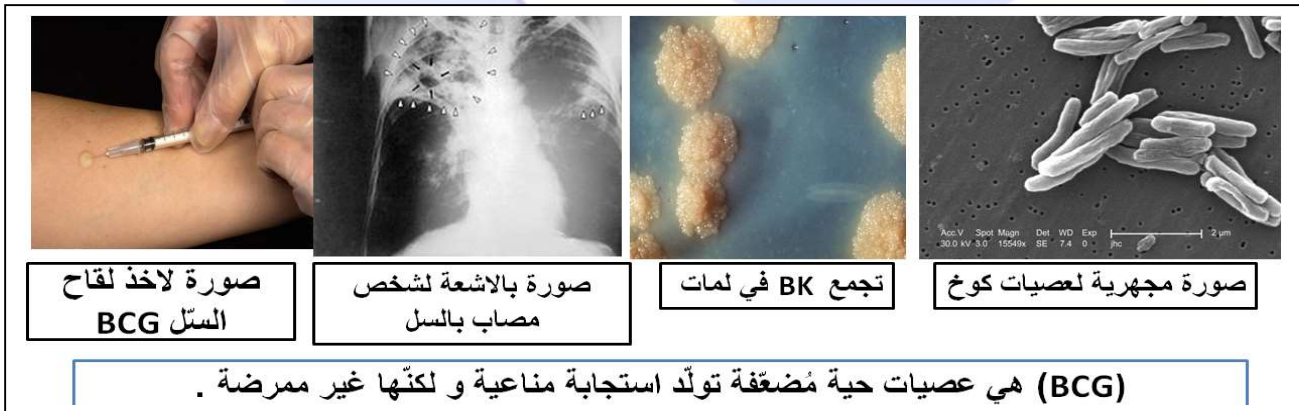
التذكير بالمكتسبات القبلية الضرورية



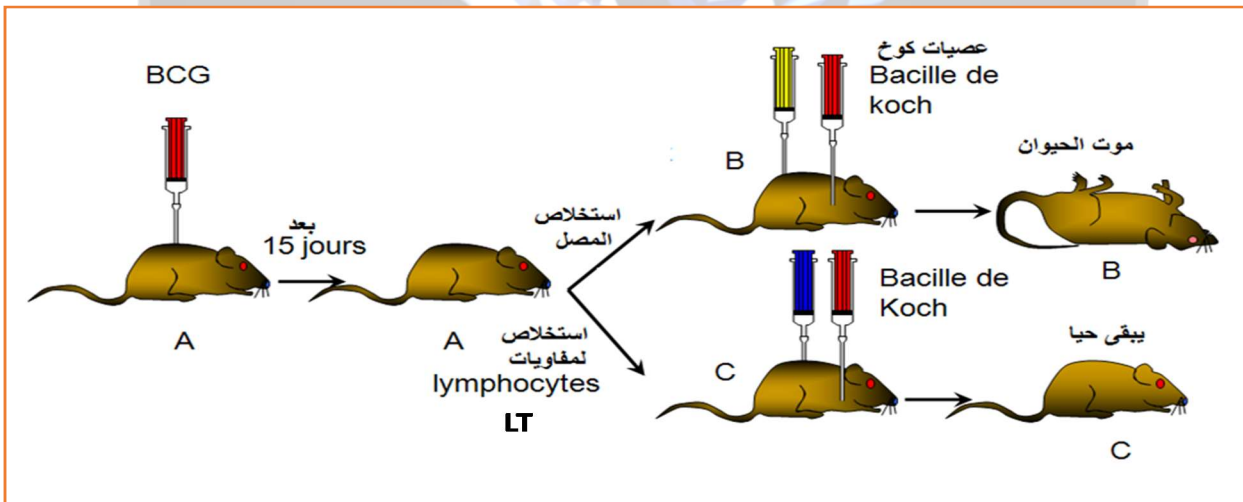
✚ يوجد نمط اخر من الاستجابة المناعية ذات الوساطة الخلوية، كيف نثبت تجريبيا تدخلها؟

***دراسة حالة سريرية:**

- مرض السل مرض خطير تسببه بكتيريا عسوية تسمى *Mycobacterium tuberculosis* أو عصيات كوخ (BK) نسبة الى مكتشفها العلم الألماني "روبرت كوخ" 1883 ، لها شكل عصية ، ويمكن ان تتجمع في لمات على شكل كرات متفرقة. تنتقل عن طريق الهواء والغذاء الملوث وتتطفل على الرئتين ، العظام، العقد اللمفاوية يُستخدم لقاح عصية "كالميت غيران" (BCG) الذي استخدم منذ عام 1921 كجزء من برامج التحصين الوطنية في البلدان التي ينتشر فيها العديد من حالات السل.



- للتعرف على طريقة اقصاء هذه البكتيريا تجري الدراسة التجريبية التالية على مجموعة من الحيوانات غير محصنة ضد عصيات كوخ:



- حلّل النتائج. ماذا تستنتج؟

تحليل النتائج: يحقن حيوان A بالـ BCG (عصيات "كلمات وغيران") وبعد 15 يوما يستخلص منه المصل والخلايا للمفاوية LT.

- يحقن الحيوان (B) بالمصل ثم الـ BK فنلاحظ موت الحيوان، ويحقن الحيوان C بالخلايا LT ثم الـ BK فنلاحظ بقاء الحيوان حيا.

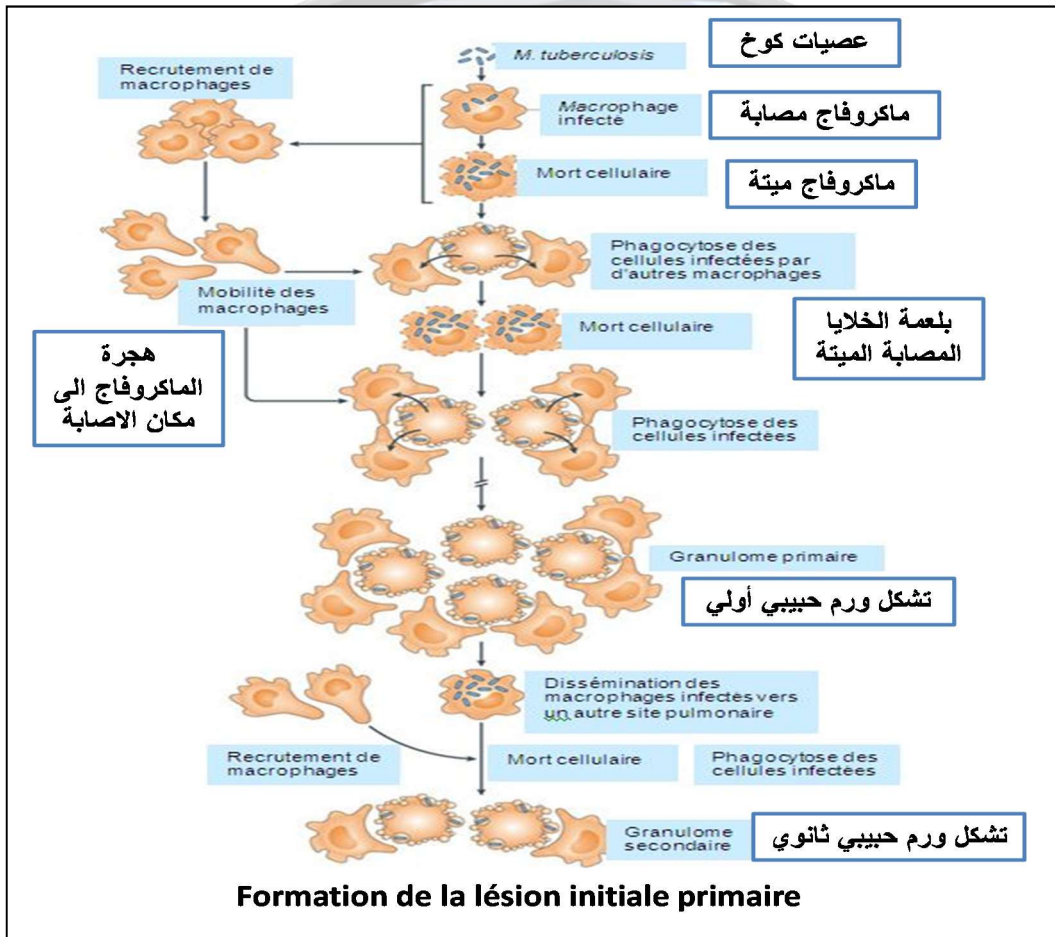
○ الاستنتاج: يتطلب اقضاء بعض المستضدات تدخل نمط اخر من الاستجابة المناعية وهي الاستجابة ذات الوساطة الخلوية.

○ معلومات إضافية حول مرض السل

- يؤدي تكاثر العصيات داخل الخلايا البلعمية الكبيرة (ماكروفاج) إلى موت هذه الخلايا التي يتم بلعمتها بواسطة البلاعم الجديدة التي تم جلبها الى في موقع الإصابة. ينتج عن هذا التعاقب من دورات التكاثر لعصيات كوخ داخل الخلايا وموتها تكوين آفة رئوية أولية (الورم الحبيبي الأولي). ثم تتجمع البلعميات المصابة من الورم الحبيبي الأولي لإعطاء الأورام الحبيبية الثانوية.



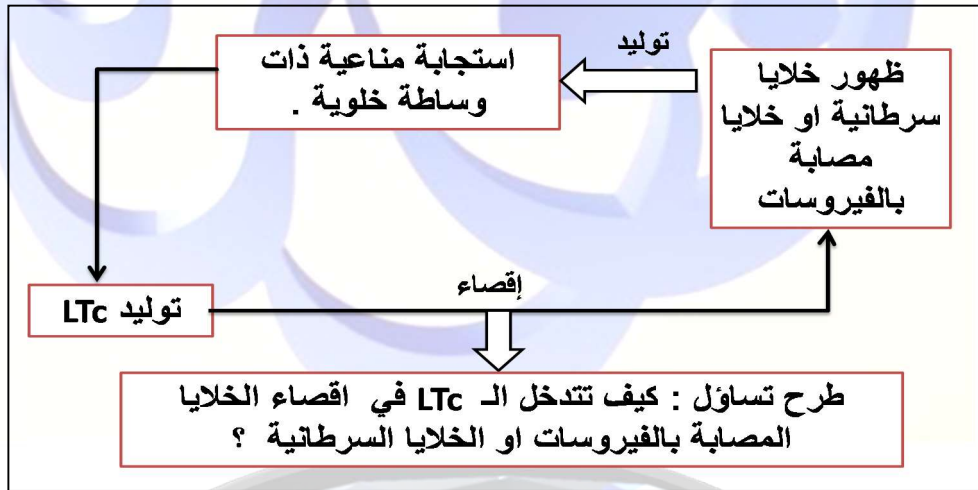
إصابة العقدة اللمفاوية بعصيات كوخ



○ طرح مشكلة علمية: ما هي آلية الرد المناعي الخلوي وما دور البروتين في ذلك؟

الوضعية المشكلة (1)

- تؤدي الإصابة بالفيروسات (كائنات تتطفل على خلايا العضوية وتتكاثر داخلها بتركيب بروتينات فيروسية) أو ظهور خلايا سرطانية (خلايا تنتمي للذات تتكاثر بشكل غير منظم وتركب بروتينات سرطانية) الى توليد استجابة مناعية ذات وساطة خلوية بتدخل نوع من الخلايا يسمى LTC.



- التعلية: باستغلال السندات التالية: اشرح طريقة تدخل الـ LTC مبرزا دور البروتين في ذلك.

البحث والتقصي

- السند (1):

90% من الخلايا العصبية المصابة خربت	الوسط 1: علبة بتري بها خلايا عصبية للفأر 1 مصابة بالفيروس LCM
عدم تحريب الخلايا العصبية	الوسط 2: علبة بتري بها خلايا عصبية للفأر 1 غير مصابة
عدم تحريب أي خلية عصبية	الوسط 3: علبة بتري بها خلايا عصبية للفأر 2 مصابة بالفيروس LCM
عدم تحريب أي خلية عصبية	الوسط 4: علبة بتري بها خلايا عصبية للفأر 1 مصابة بفيروس آخر

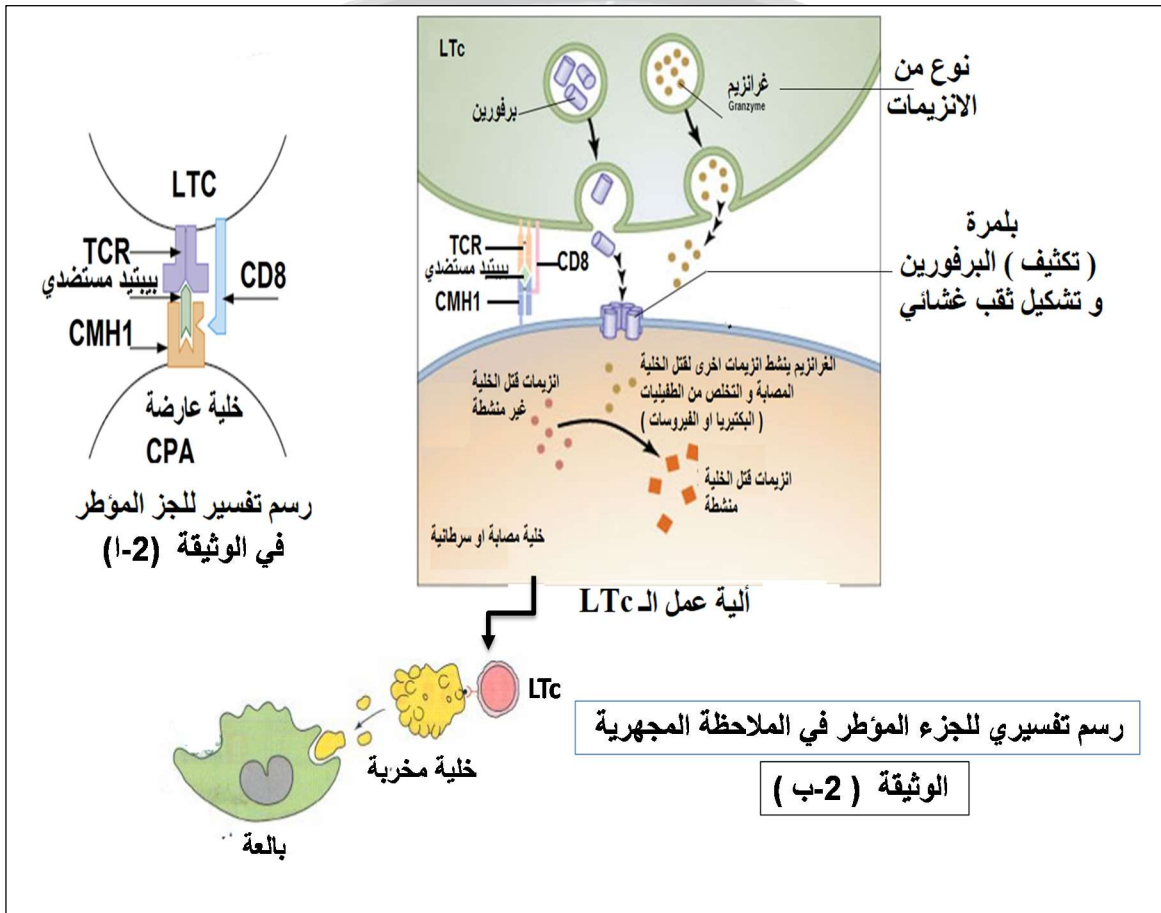
Lymphocytic choriomeningitis virus = LCMv

فيروس يسبب التهاب السحايا (انسجة تحيط بالدماغ و النخاع الشوكي)

تؤخذ سلالتان من الفئران 1 و 2 مختلفتا الـ CMH،

تعامل السلالة 1 بفيروس LCM الذي يصيب الخلايا العصبية، بعد سبعة أيام تؤخذ خلايا لمفاوية LTC من طحال الفأر 1 وتوزع على أربعة أوساط مختلفة. الشروط والنتائج التجريبية ممثلة في الوثيقة (1).

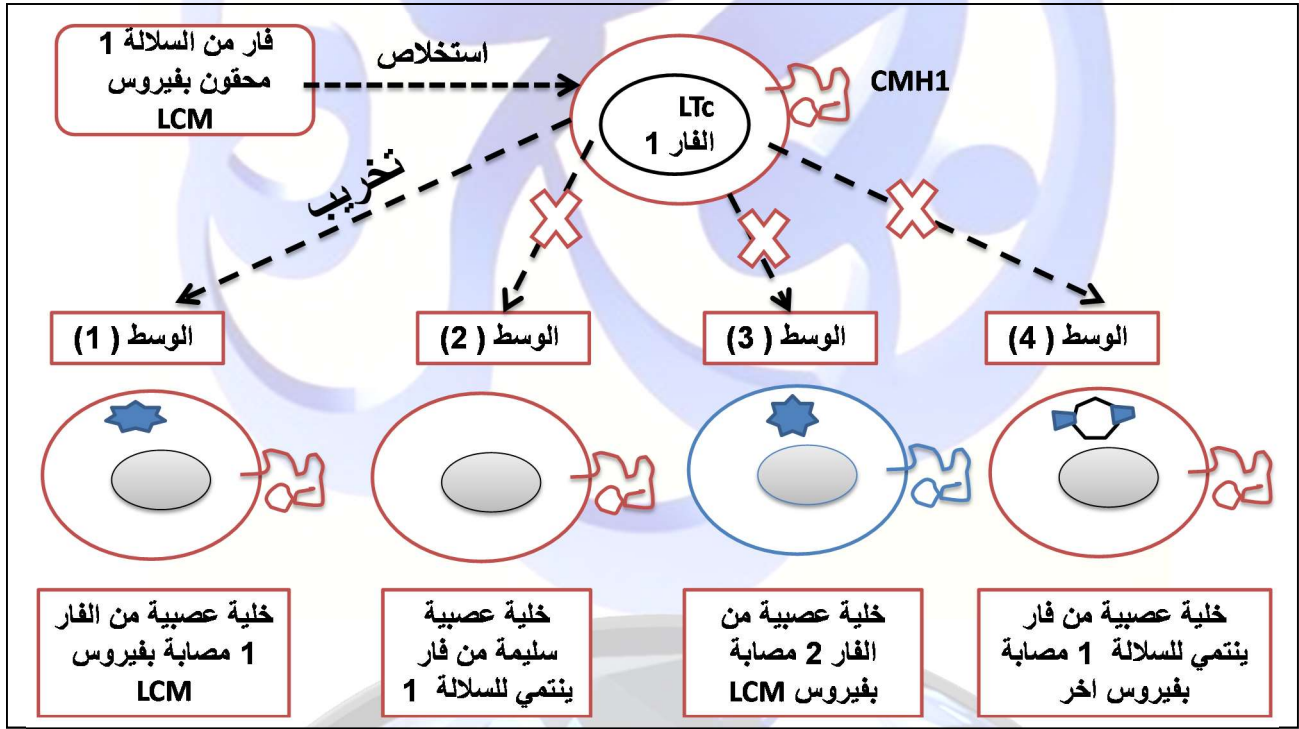
- **السند (2):** مكنت الملاحظة المجهرية بالمجهر الالكتروني الماسح والنافذ لنتائج التفاعل الحاصل في الوسط (1) من الوثيقة (1) من الحصول على الصور الموضحة في الوثيقة (2-أ). أما الوثيقة (2-ب) فتمثل رسم تفسيري لألية عمل الـ LTC.



حل الوضعية المشكلة (1)

استغلال الإسناد:

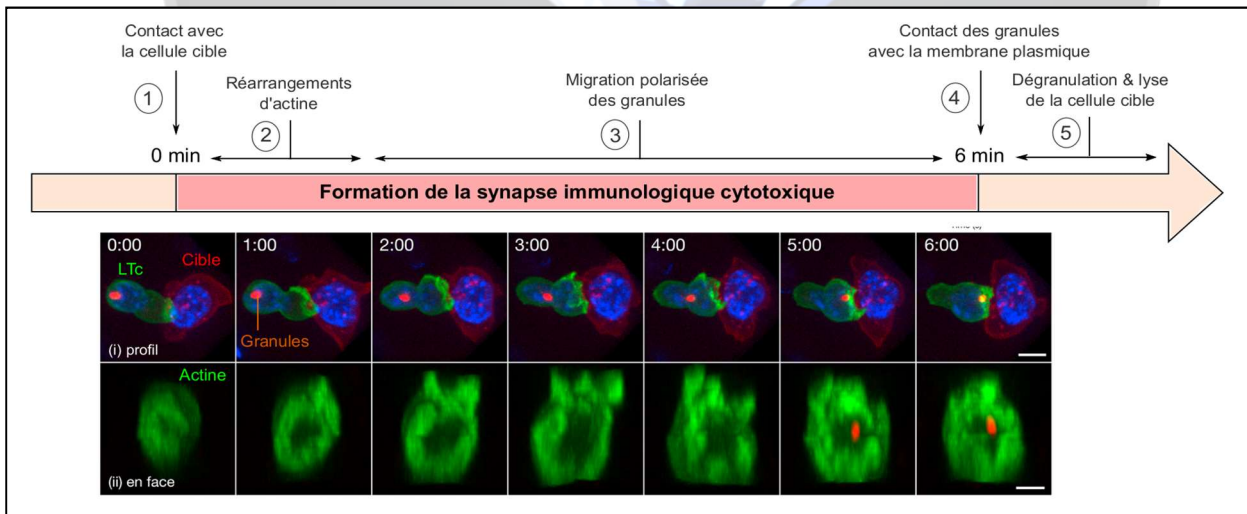
الوثيقة (1):

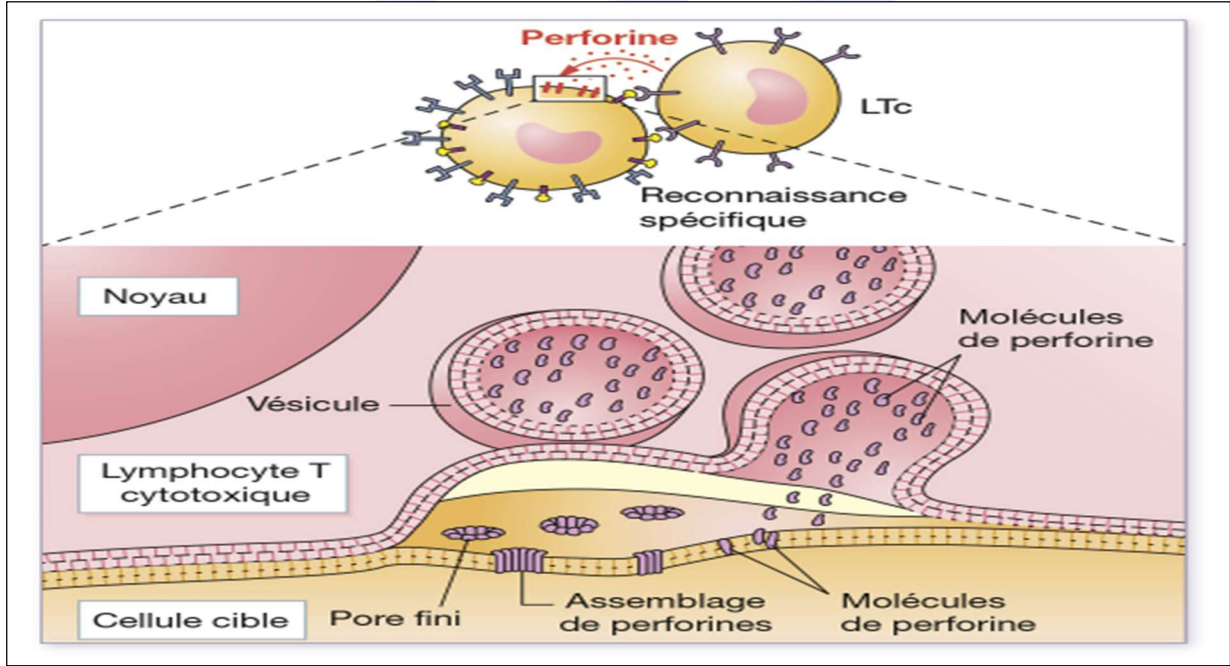


- تحليل النتائج: تمثل نتائج تجريبية في اوساط مختلفة تحتوي LTC منزوعة من فأر سلالة 1 مصاب بفيروس LCM ومختلفة من حيث الخلايا العصبية حيث:
- في الوسط 1: عند وضع خلايا LTC منزوعة من الفار 1 مع خلايا عصبية مصابة بفيروس LCM مستخلصة من نفس الحيوان (لهما نفس CMH) نلاحظ تخريب الخلايا المصابة.
- بينما في بقية الأوساط نلاحظ عدم تخريب الخلايا المصابة: عند وضع خلايا LTC السابقة مع خلايا عصبية سليمة أو مع خلايا مصابة بنفس الفيروس الذي ولد LTC ولكن تحمل CMH مختلف أو خلية تحمل نفس CMH مع LTC لكنها مصابة بفيروس آخر.
- نستنتج أن الخلايا LTC تخرب على خلايا المصابة ويتطلب عملها شرطين اساسين:
- التعرف على محدد الذات CMHI. والتعرف على نوع المستضد الذي ولدها. إنه التعرف النوعي المزيج.

الوثيقة (2):

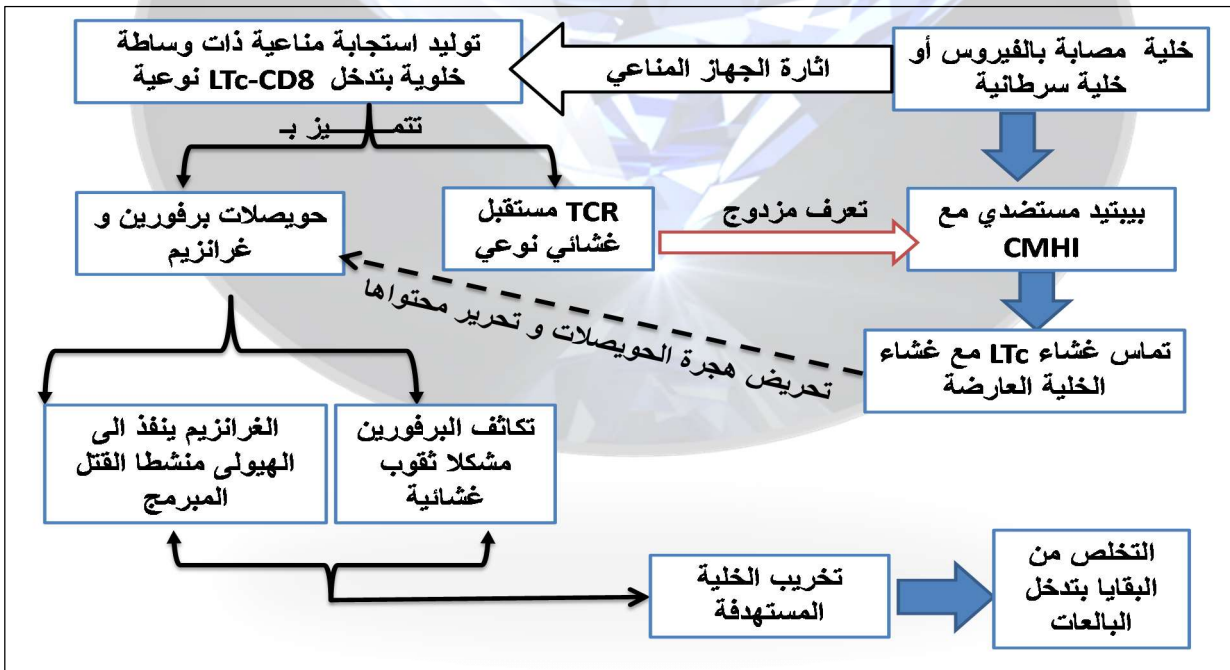
- 2-أ: الملاحظة بالمجهر الالكتروني النافذ: نلاحظ في ز 1 تماس بين غشاء الخلية LTC والخلية المصابة بالفيروس الذي ولدّها وفي ز 2 تخريب الخلية المصابة.
- طرح سؤال ذهني: كيف سمح التماس بين الخليتين بتخريب الخلية المصابة؟
- الملاحظة بالمجهر الالكتروني الماسح: في ز 1 نلاحظ اتصالات ستوبلازمية بين غشائي الخليتين وفي ز 2 ظهور ثقب غشائية على الخلية المستهدفة من قبل LTC
- نستنتج أن:
- تعرف الخلية LTC على الخلية المصابة يتم بالتماس بين غشاءيهما ينتج عنه ثقب غشائية تؤدي الى تخريب الخلايا المصابة.
- 2-ب:
- شرح الية العمل:
- يحدث التماس بين الخليتين (المصابة وال LTC) نتيجة ارتباط المعقد CMHI - بيتيد مستضدي (محدد المستضد) الذي تعرضه الخلية المصابة (CPA) مع مستقبل غشائي TCR تحمله الخلية LTC-CD8 وهذا ما يفسر التعرف المزدوج.
- يسمح التماس الغشائي بتحريض هجرة واقتراب حويصلات البرفورين من غشاء ال LTC وتحرير محتواها من البرفورين (جزيئات من طبيعة بروتينية) باتجاه الخلية المستهدفة. يشكل البرفورين ثقوبا غشائية في غشاء الخلية المستهدفة. مما يسمح بنفاذ الغرانزيم الى هيولى الخلية وينشط انزيمات القتل المبرمج للخلية المصابة مما يؤدي الى تخريبها يتم التخلص من بقايا الخلية بتدخل البالعات.
- ❖ معلومات اضافية حول ما يسمى بالمشبك المناعي بين LTC والخلية المصابة العارضة للبيتيد المستضدي مع CMH I وزمن تخريب الخلية المستهدفة من قبل LTC حوالي 6 د.



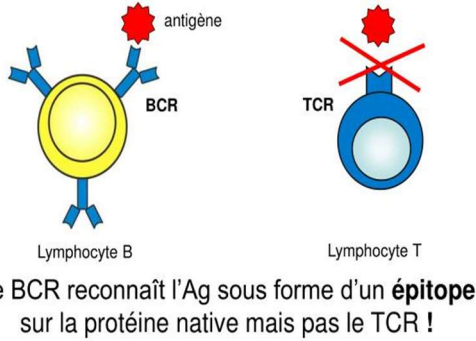


الخلاصة التركيبية

- تعرض الخلايا المصابة بالفيروس أو الخلايا السرطانية البيبتيد المستضدي مع CMH I فتثير الجهاز المناعي الذي يرد باستجابة مناعية نوعية ذات وساطة خلوية بتدخل الـ LTC. تتعرف (المزدوج) LTC-CD8 على المعقد CMHI - بيبتيد مستضدي بفضل التكامل البنيوي مع TCR (التعرف نحو الغشاء من أجل تحرير محتواها). يتكاثف البرفورين مشكلا ثقبوا غشائية في الخلية المستهدفة ودخول الغرانزيم الى الهيولى منشطا القتل المبرمج ما يتسبب في تخريب الخلية المصابة.
- يتم التخلص من بقايا الخلايا المخربة عن طريق البالعات.



Reconnaissance de l'Ag par les récepteurs T et B

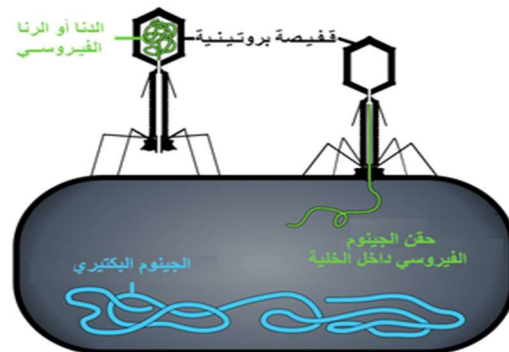
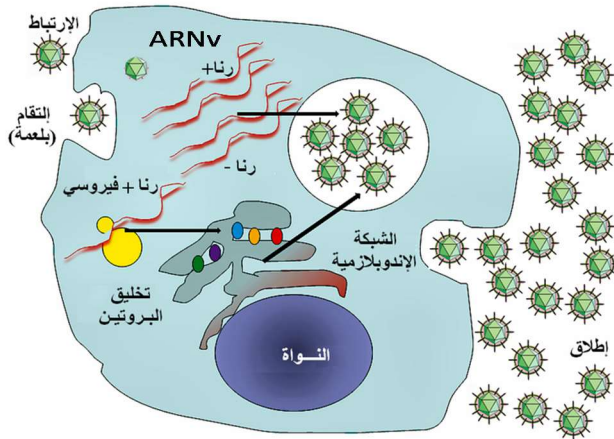


- مقارنة بين TCR و ال BCR:

المستقبل الغشائي الذي تحمله LB يملك موقع تثبيت يتكامل بنيويا مع محدد المستضد مما يسمح بالتعرف المباشر (لا يحتاج تقديمه من طرف خلية عارضة)، اما LTC فتحمل TCR يملك موقعا يتكامل مع البيبتيد المستضدي ومحدد الذات CMHI تقدمه خلية عارضة وبالتالي يتطلب تعرفا مزدوجا.

معلومات إضافية عن الفيروسات

- الفيروس عامل ممرض صغير لا يمكنه التكاثر إلا داخل خلايا كائن حي آخر. الفيروسات صغيرة جدًا ولا يمكن مشاهدتها بالمجهر الضوئي. تصيب الفيروسات جميع أنواع الكائنات الحية، من الحيوانات والنباتات إلى البكتيريا.
- لا تتكاثر الفيروسات عن طريق الانقسام الخلوي، لأنها كائنات لا خلوية. بدلا من ذلك تستخدم التمثيل الغذائي للخلية المضيفة لإنتاج نسخ متعددة، وتقوم بتجميعها داخل الخلية.
- دورة حياة الفيروسات تختلف بشكل كبير بين الأنواع لكن هناك 6 مراحل قاعدية لدورة حياة الفيروسات: التثبيت على سطح الخلية المضيفة - ادخال محتوى الفيروس - تحرير المادة الوراثية - تركيب البروتينات الفيروسية - تجميع نسخ عديدة من الفيروس - التحرر من غشاء الخلية المضيفة.
- من بين أشهر الأمراض الفيروسية التي تصيب الإنسان الزكام، الانفلونزا، الهريس والكثير من الأمراض الخطيرة مثل الايبولا، السيدا، أنفلونزا الطيور والسارس سببها فيروسات.

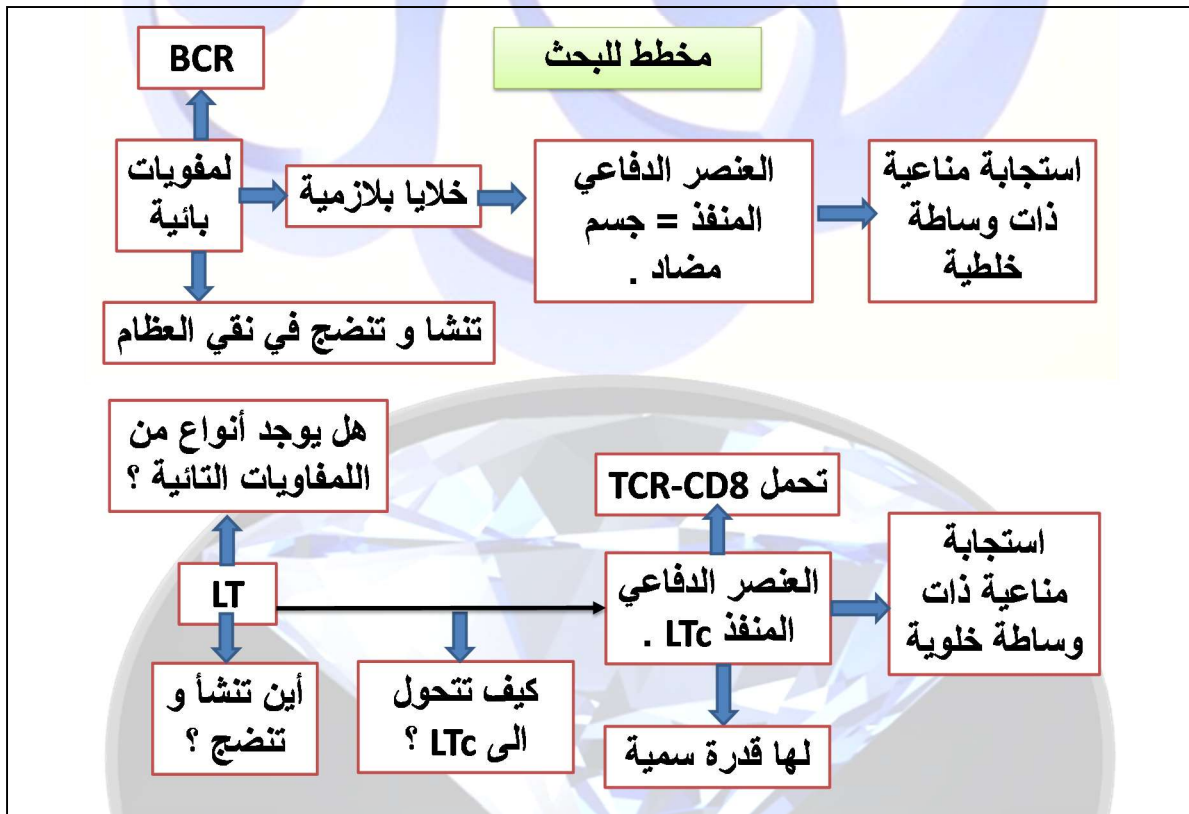


تطفل الفيروس على خلية بكتيرية

الوضعية المشكلة (2)

- اثناء الرد المناعي النوعي تلعب الاجسام المضادة في الرد الخلطي والخلايا LTC في الرد الخلوي دور العناصر الدفاعية التي تساهم في اقضاء المستضد. وقد تعرفنا سابقا على مصدر الاضداد والية انتاجها.
- فما مصدر الخلية LTC ما آلية انتاجها؟
- باستغلال السندات التالية: حدّد مصدر الـ LTC (مقر النشأ والنضج) مبرزا آلية الرد المناعي الخلوي.

البحث والتقصي

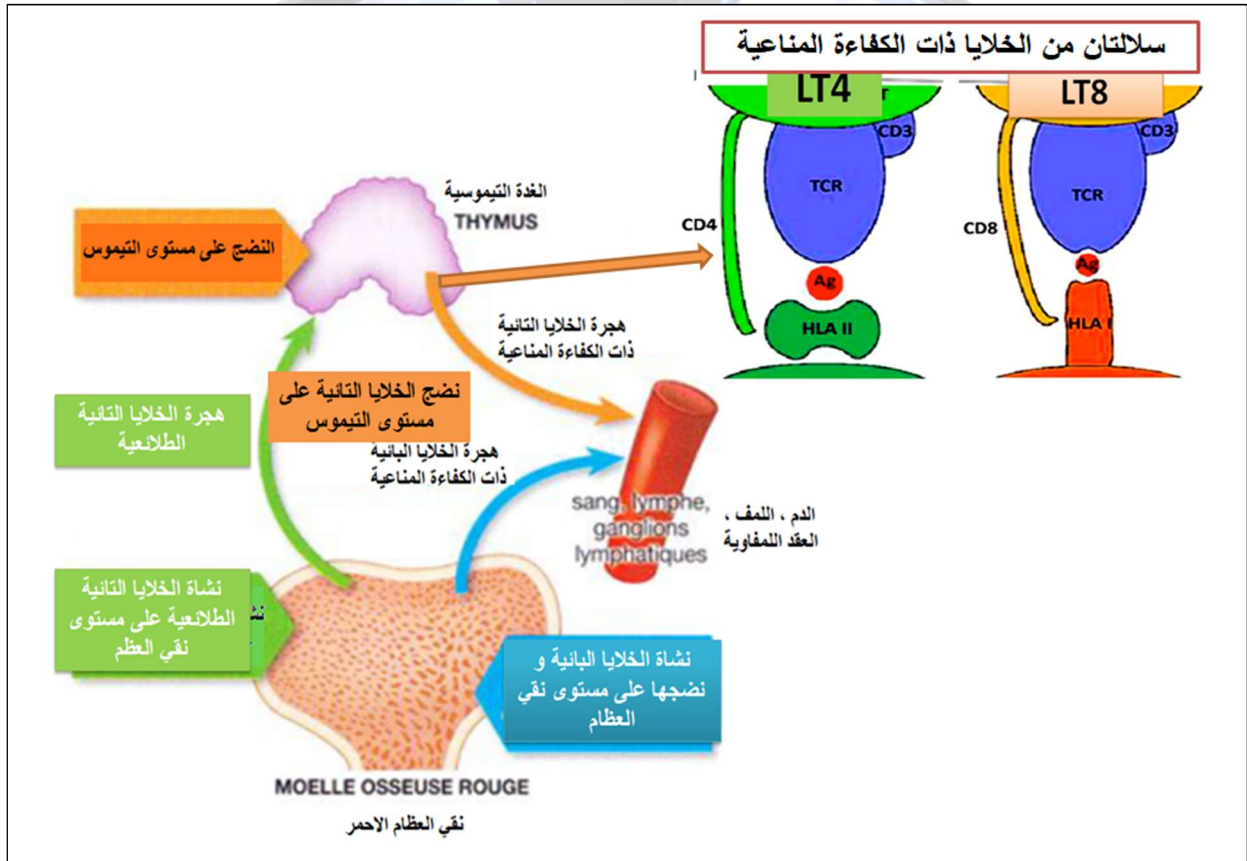
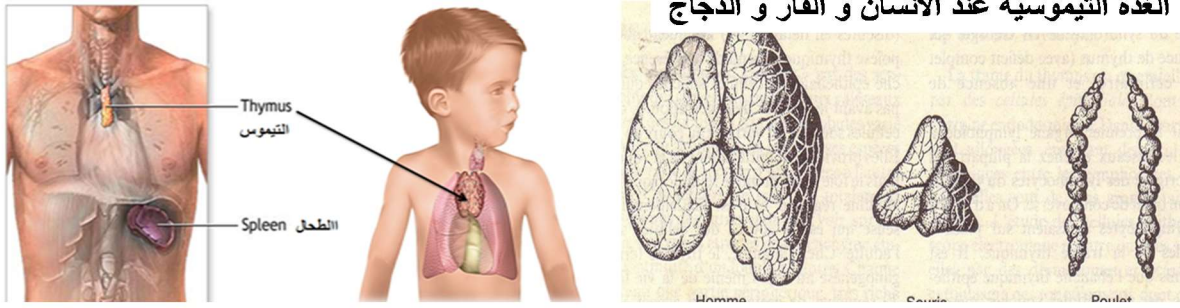


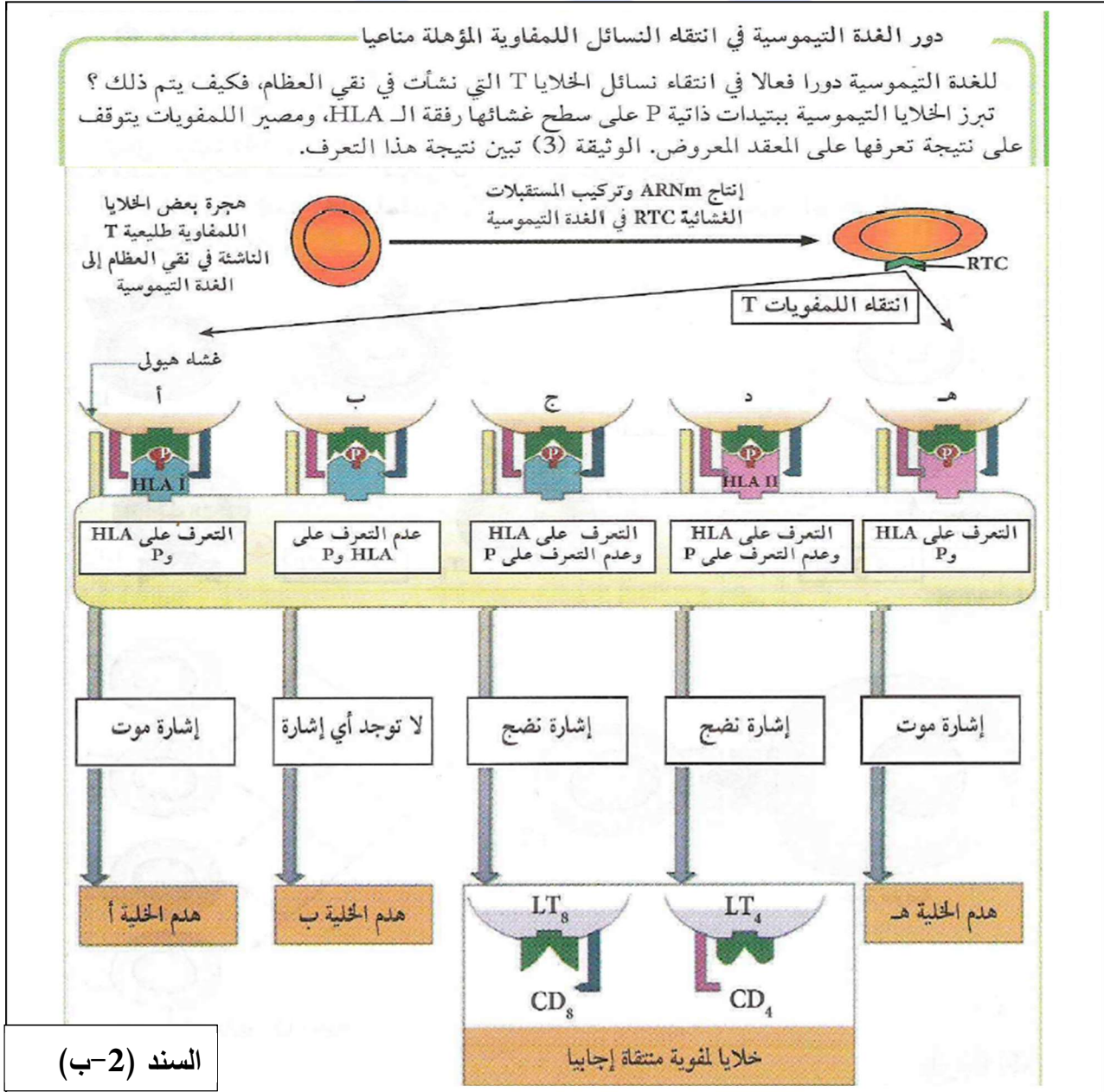
1/ مقر نشأة ونضج اللمفاويات التائية.

2/ أنواع اللمفاويات التائية الناضجة.

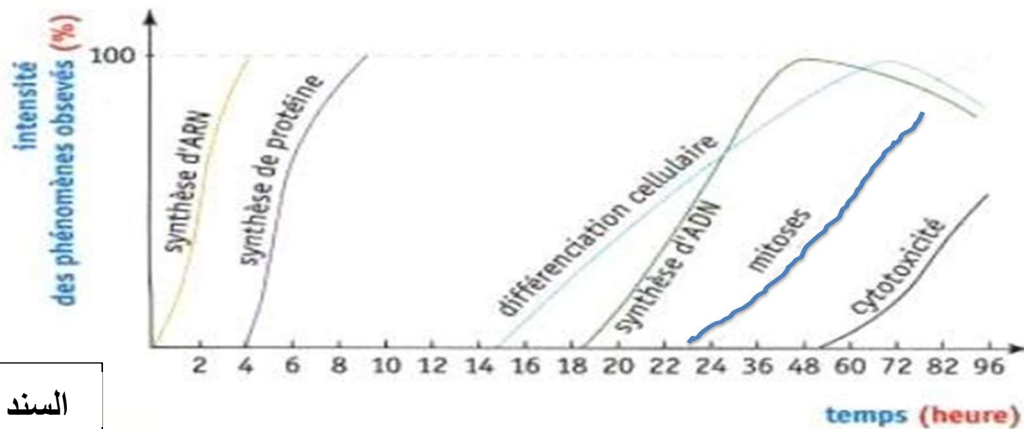
3/ تحديد مصدر LTC.

تحضير الفئران مسبقا بالتعرض للإشعاع X او استئصال الغدة التيموسية او هما معا.			الخطوات التجريبية
الفأر (1) يعرض للإشعاع .	الفأر (2) يستئصال الغدة التيموسية ثم يعرض للإشعاع .	الفأر (3) يستئصال الغدة التيموسية ثم يعرض للإشعاع .	
حقن خلايا نخاع العظم (نقي العظم)	زرع التيموس	عدم تشكل خلايا لمفاوية LB. LT	
تشكل خلايا لمفاوية LB. LT	تشكل خلايا لمفاوية LB فقط	عدم تشكل خلايا لمفاوية LB. LT	النتائج
ملاحظة : الاشعاع يؤدي الى اختفاء الخلايا LB. LT			





تزرع خلايا LT8 في وسط زجاجي مناسب بوجود خلايا مصابة و يتم تتبع تطور الظواهر الخلوية عندها فكانت النتائج كما هي موضحة في المنحنيات التالية :



حل الوضعية المشكلة (2)

استغلال الاسناد:

- **السند (1):** تمثل الوثيقة نتائج تجريبية حول تشكيل اللمفاويات LT. LB عند حيوانات مختلفة مخربة نقي العظام و/ أو مستأصلة الغدة التيموسية ومحقونة بخلايا نقي العظام و / أو تزرع لها الغدة التيموسية:
- الحيوان (1) عند حقنه بخلايا نقي العظام وفي وجود الغدة التيموسية تتشكل عنده الخلايا LB. LT. بينما الحيوان (2) في غياب الغدة التيموسية فبعد حقنه بخلايا نقي العظام لا تتشكل عنده الخلايا LT وتتشكل الخلايا LB فقط.
- من مقارنة الحيوانين 1 و 2 يتبين ان تشكيل الخلايا LT متعلق بالغدة التيموسية بينما تشكيل الخلايا LB لا يتعلق بها، بل يتعلق بنقي العظام فقط.
- طرح سؤال ذهني: هل هذا يعني ان الخلايا LT تنشا في التيموس ولا تتعلق بنقي العظام؟ نجيب عليه من خلال الحيوان (3).
- الحيوان (3) الذي زرعت له غدة تيموسية بعد قتل الخلايا LB. LT نتيجة التعرض للإشعاع ولم يزرع له نقي العظام. نلاحظ عدم تشكيل الخلايا LB أو LT.
- من مقارنة (1 مع 3) يتبين أن التيموس ليست مقر نشأة LT وانما نقي العظام هو مقر نشأتها.
- لماذا نقارن بين (1 و 3)؟
- [1 و 3] يتشابهان في كون كليهما **يملك تيموس** ويختلفان في كون 1 يملك **نقي العظام** فانتج LB.LT و 3 لا يملك نقي العظام فلم ينتج [LT. LB] لذلك نريد **نقي** ان تكون التيموس هي مقر النشأة.
- من مقارنة (2 مع 3) يتبين أن التيموس هو مقر النضج (اكتساب الكفاءة المناعية).
- لماذا نقارن بين (2 و 3)؟
- [2 و 3] يختلفان في كون 2 يملك نقي العظام ولا يملك تيموس و 3 لا يملك نقي العظام ويملك تيموس ويتشابهان في كون كليهما لم يشكل LT نريد اظهار دور التيموس في النضج.
- نستنتج أن:
- الخلايا اللمفاوية LB. LT تنشأ من خلايا نقي العظام.
- LB تكتسب كفاءتها المناعية في نقي العظام.LT تكتسب كفاءتها المناعية في الغدة التيموسية.

• استغلال السند (2): تحليل المعطيات

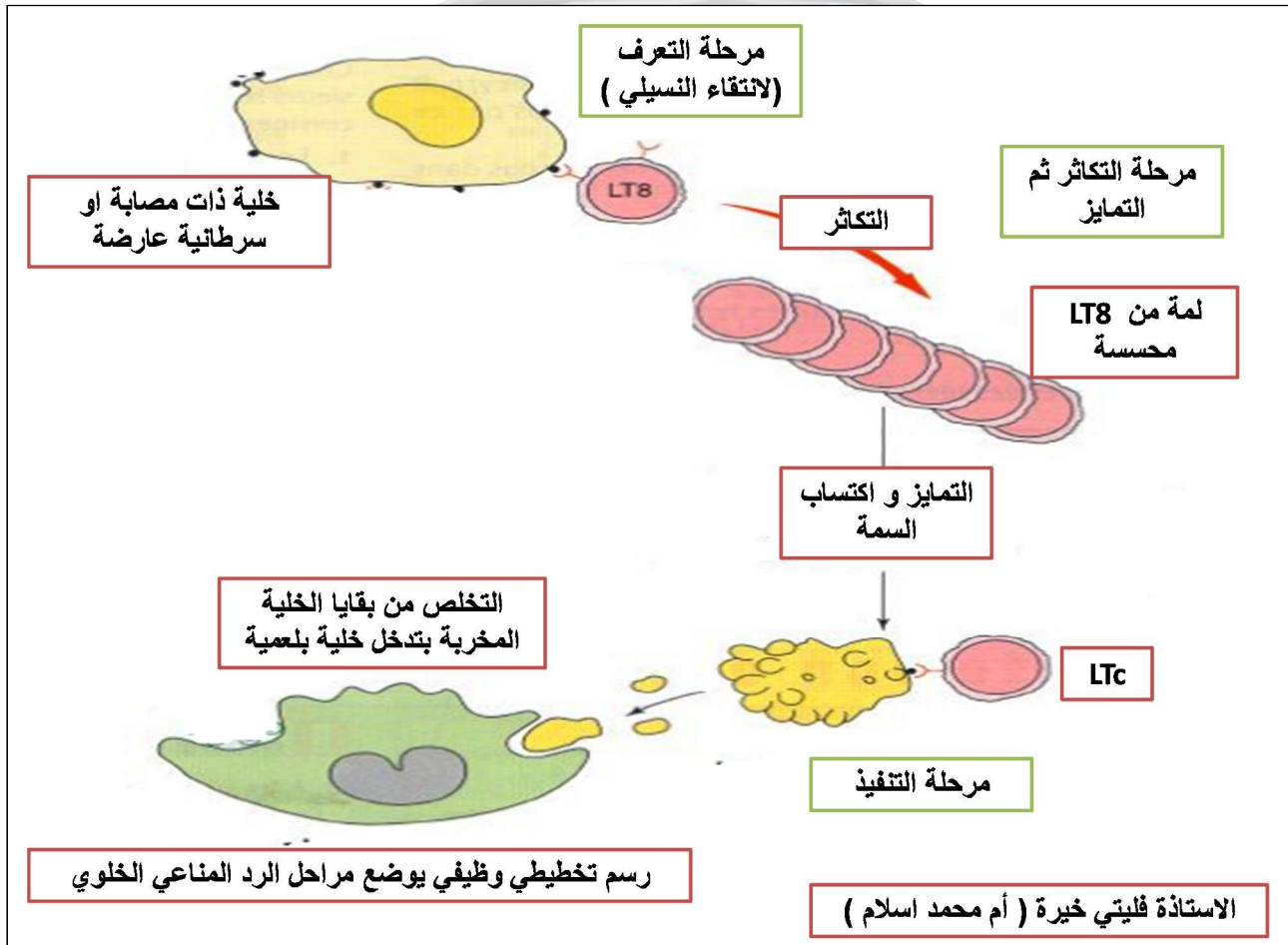
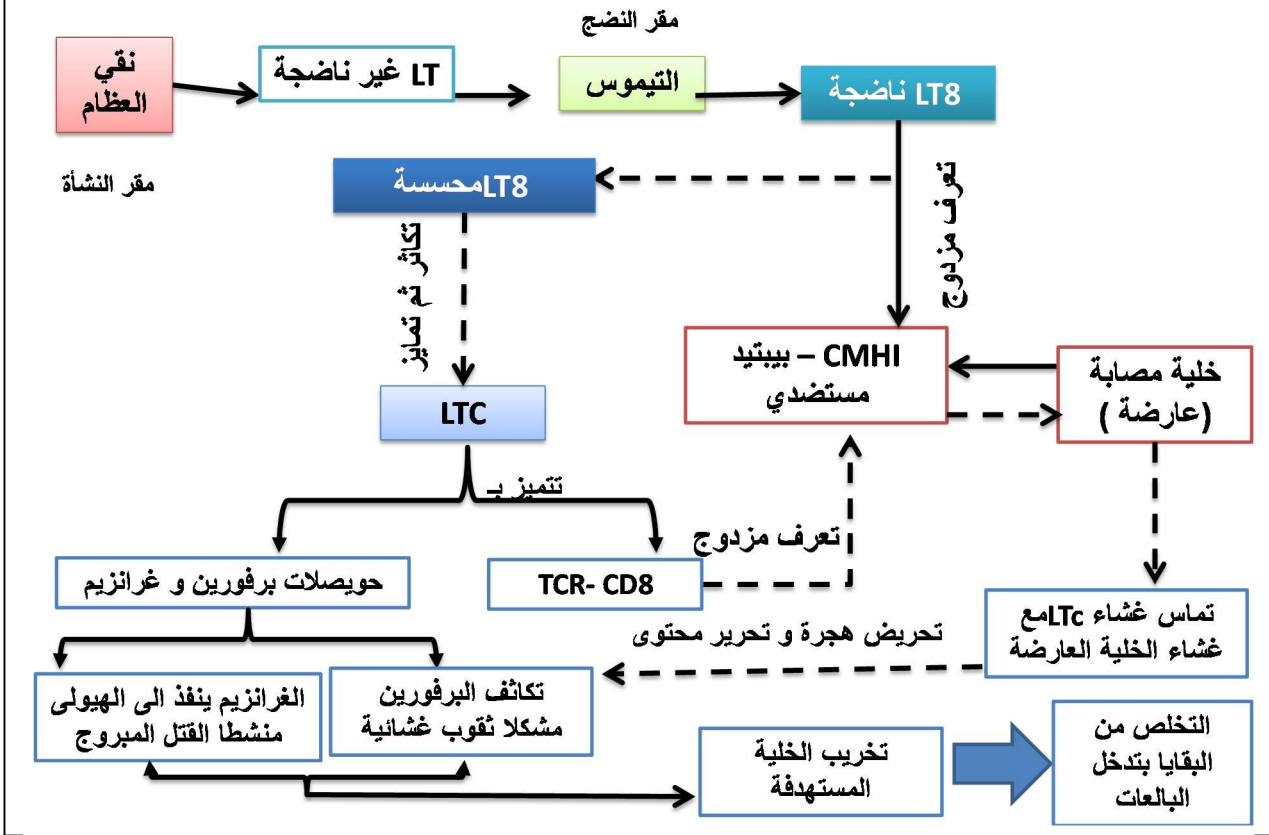
- تنشأ الخلايا LT الطلائعية (غير ناضجة) على مستوى نقي العظام وتهاجر الى التيموس اين تنضج وتكتسب كفاءتها المناعية حيث يميز سلالتين:
- سلالة LT8 تحمل TCT-CD8 لتتعرف على البيبتيد المستضدي CMHI.
- سلالة LT4 تحمل TCT-CD4 لتتعرف على البيبتيد المستضدي CMHII.
- تغادر الـ LT الناضجة التيموس الى مراكز الاستجابة المناعية والانسجة كما نجدها في الدم واللمف.
- نستنتج: ان نضج اللمفاويات في التيموس يتمثل في تركيبها لمستقبلات غشائية ضرورية في التعرف المزدوج (TCR) ومؤشرات تميزها (CD8 أو CD4).
- آلية نضج اللمفاويات التائية على مستوى التيموس:
- تهاجر الخلايا التائية الطلائعية من نقي العظام الى التيموس، وعلى مستوى القشرة التيموسية يتم تنشيط المورثات لتركيب مجموعة من البروتينات: TCR، CD4، CD8.
- يتم الانتقاء بفضل خلايا عارضة لمحدد الذات (CMHI، CMHII) مع البيبتيدات الذاتية:
- الخلايا التائية التي تتعرف على CMHI و لا تتعرف على البيبتيد الذاتي تعطى لها إشارة النضج CD8.....LT8
- الخلايا التي تتعرف CMHII و لا تتعرف على البيبتيد الذاتي تعطى لها إشارة النضج CD4.....LT4
- الخلايا التي تتعرف على CMH والبيبتيد الذاتي تعطى لها إشارة الموت وتهدم.
- الخلايا التي لا تتعرف على CMH والبيبتيد الذاتي لا تعطى لها أي إشارة وتهدم.
- استغلال السند (3): تمثل الوثيقة المنحنيات التي تعبر عن نسبة الظواهر الخلوية التي تحدث على مستوى LT8 بدلالة الزمن، عند زرعها في وسط مناسب به خلايا مصابة.
- نسجل مباشرة تزايد نسبة تركيب الـ ARNm - يتبعه ب عدد 4 سا تزايد نسبة تركيب البروتينات ما يدل على ان LT8 في المزرعة تتعرف على الخلية المصابة فتتسبب مورثاتها لتقوم بالتعبير المورثي (استنساخ وترجمة = تركيب بروتينات).
- (ملاحظة يبقى نوع البروتينات المركبة والهدف من تركيبها مجهولا الى ان نبني موارد تسمح بتحديد ذلك)
- -بعد 15 سا من الزرع نسجل تزايد نسبة التمايز الخلوي ما يدل على ان الخلايا LT8 المحسنة (المتعرفة على الخلايا المصابة و التي تنشطت مورثاتها) تتعرض لتحولات عميقة حيث :

- بعد 18 سا تزداد نسبة تركيب الـ ADN ويتبع بعد 23 سا بتزايد نسبة الانقسام الخلوي ما يدل على التضاعف الخلوي (تكاثرها).
- بعد 56 سا تتناقص نسبة تضاعف الـ ADN ويرافقها تزايد نسبة اكتساب السمية ما يدل على انها اكتسبت القدرة السمية بتركيب البرفورين والغرنازيم لتصبح الـ LTC
- -ستخلص: أن الخلوية LT8 هي مصدر الخلية الـ LTC. (هذه الاخيرة تتميز عن LT8) حيث تتعرف LT8 على الخلية المصابة فتتكاثر ثم تتميز الى LTC باكتسابها القدرة السمية.
- استغلال السند (4):
- توجد عدة نسلويات LT8 ناضجة تختلف في TCR.
- عند عرض المعقد CMHI - ببيتيد مستضدي من طرف خلية ذات مصابة او سرطانية، يتم انتقاء (انتخاب) لمة من نسلوية LT8 وهي التي تحمل TCR يتكامل مع معقد العرض (تعرف مزدوج). لتصبح اللمة المنتقاة محسنة (تتنشط مورثاتها = تعبير مورثي كما لاحظنا سابقا في المنحنيات). فتتكاثر ثم تتميز إلى LTC تعمل على تخريب الخلية المصابة التي ولدتها. أما الخلايا غير المنتقاة (غير المحسنة) لا تتكاثر ولا تتميز الى LTC.
- نستنتج ان اكتساب السمية (التحول الى LTC) مرتبط بالانتقاء النسلوي لـ LT8.

❖ الخلاصة التركيبية:

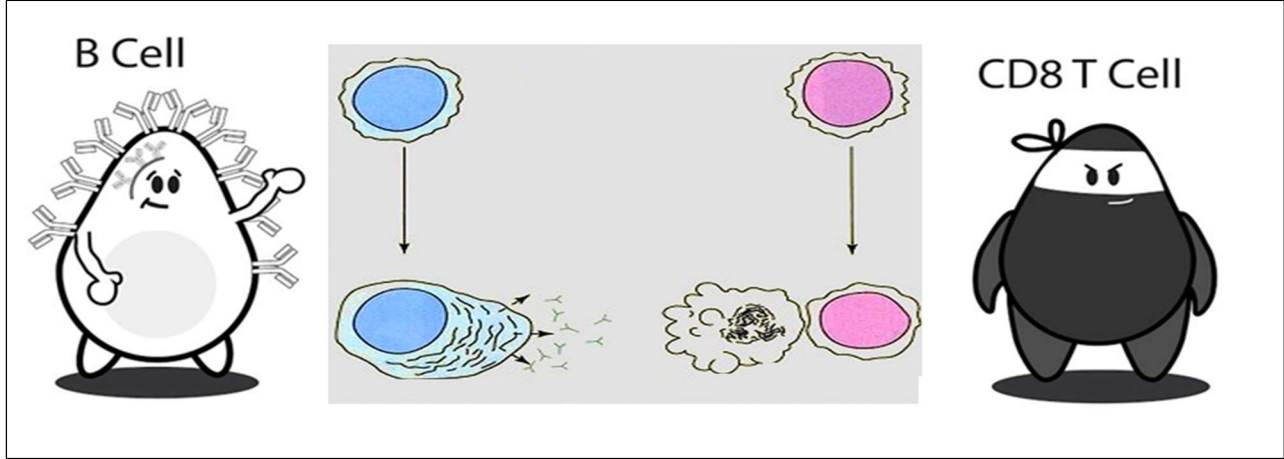
- مصدر الخلية LTC هو خلية لمفاوية LT8. تنشأ في نقي العظام وتنضج في التيموس. (تكتسب كفاءتها المناعية)
- تتعرف LT8 النوعية على المعقد CMHI - ببيتيد مستضدي الذي تعرضه خلية ذات مصابة او سرطانية، تعرفا مزدوجا بفضل التكامل البنيوي مع TCR فتصبح محسنة (منشطة)إنه الانتقاء النسلوي.
- تتكاثر اللمة المنتقاة ثم تتميز إلى LTC باكتسابها القدرة السمية.

حصيلة دور البروتين في الرد المناعي الخلوي



الوضعية المشكلة (3)

- يعتمد الرد المناعي الخلطي والخلوي على إنتاج عناصر دفاعية نوعية تتولد عند تحسس اللمفاويات LB. T8 دخول المستضد و التي تتكاثر ثم تتمايز الى خلايا منفذة.



الجزء الأول: مخبريا يمكن استخلاص خلايا ناضجة T8 او LB من طحال فأر، وزرعها في اوساط جلا تينية بوجود مستضد X او خلايا سرطانية كما هو موضح في جدول الوثيقة.

أوساط زرع جيلاتينية		2	1
المرحلة 1	العنصر المثبت على الوسط الجيلاتيني	خلايا سرطانية للفأر	جزيئات مستضد x
المرحلة 2	اللمفاويات المضافة	LT8	LB
	نسبة اللمفاويات المثبتة في الوسط الجيلاتيني بعد الغسل	% 0.01	% 0.01
النتيجة	غياب الأجسام المضادة	عدم انحلال الخلايا السرطانية	

1- باستغلال النتائج التجريبية.

صغ المشكل العلمي المطروح.

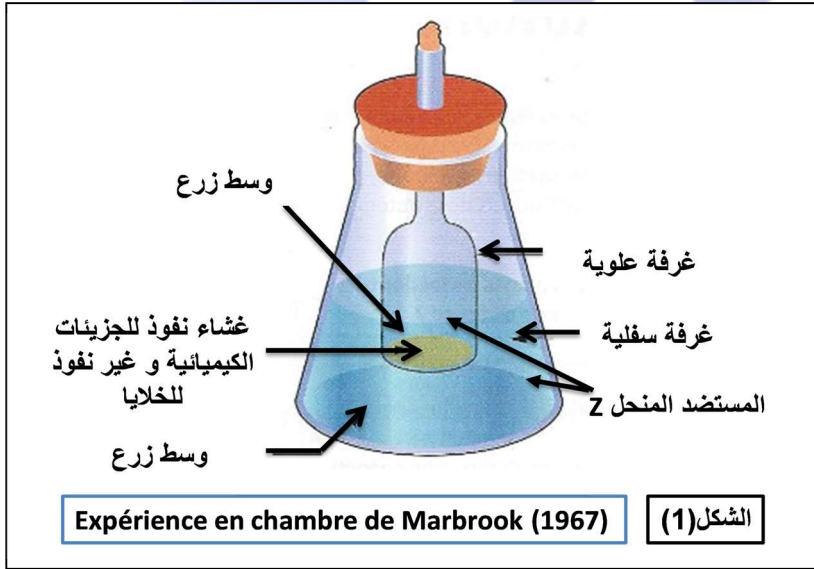
2- إن ملاحظة عينات من العقد اللمفاوية بالمجهر تبين دائما تجمع لـ LT4 والبالعات (ماكروفاج) مع اللمفاويات LB و LT8.

- باستغلال الملاحظة اقترح فرضيات حول كيفية تحفيز اللمفاويات LB. LT8.

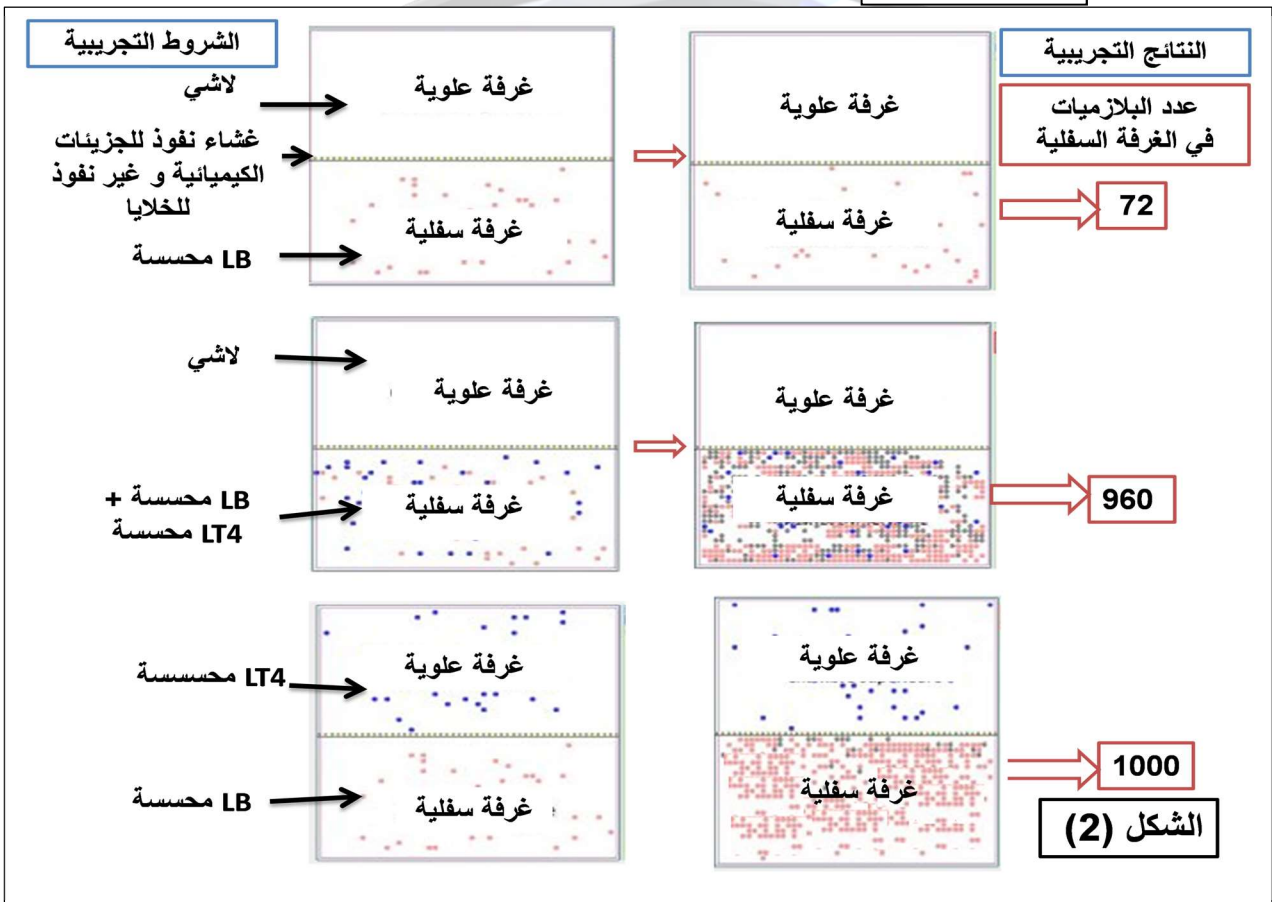
الجزء الثاني: للتحقق من صحة الفرضيات تجري الدراسة التالية:

أ) تجربة ماربروك: Marbrook

يحقن حيوان بمستعد منحل Z، ثم يتم استخلاص خلايا لمفاوية (LB. LT4) من الطحال وتزرع في غرفة ماربروك كما هو موضح في الشكل (1). الخطوات والنتائج التجريبية موضحة في الشكل (2) من الوثيقة (1).



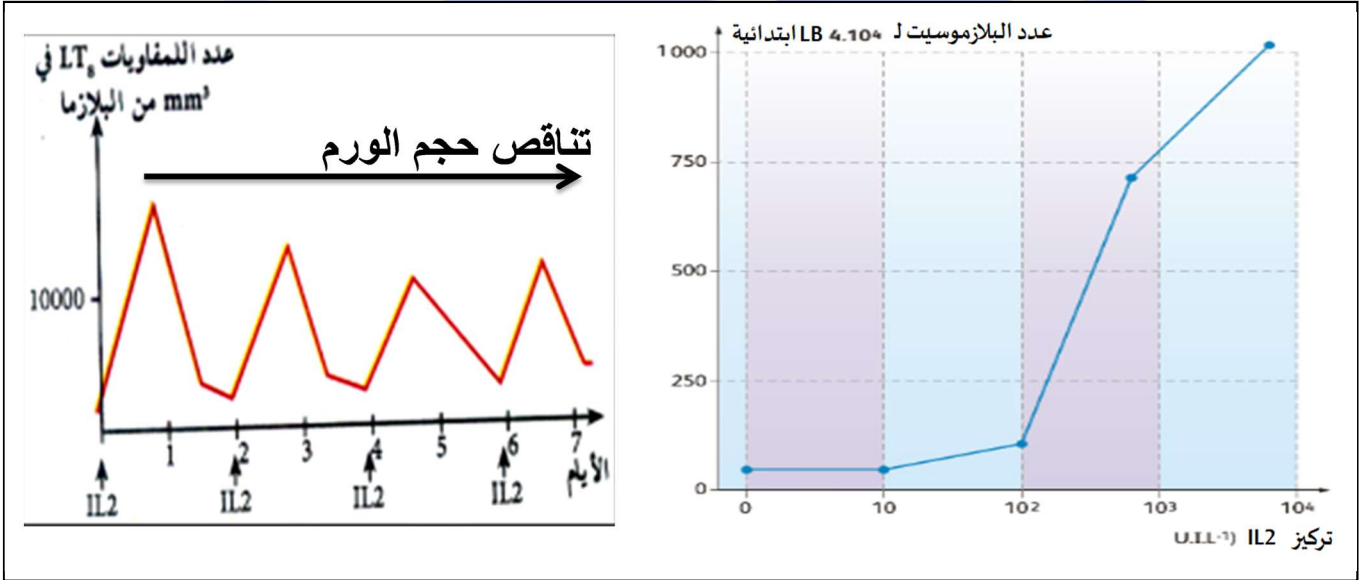
الوثيقة (1)



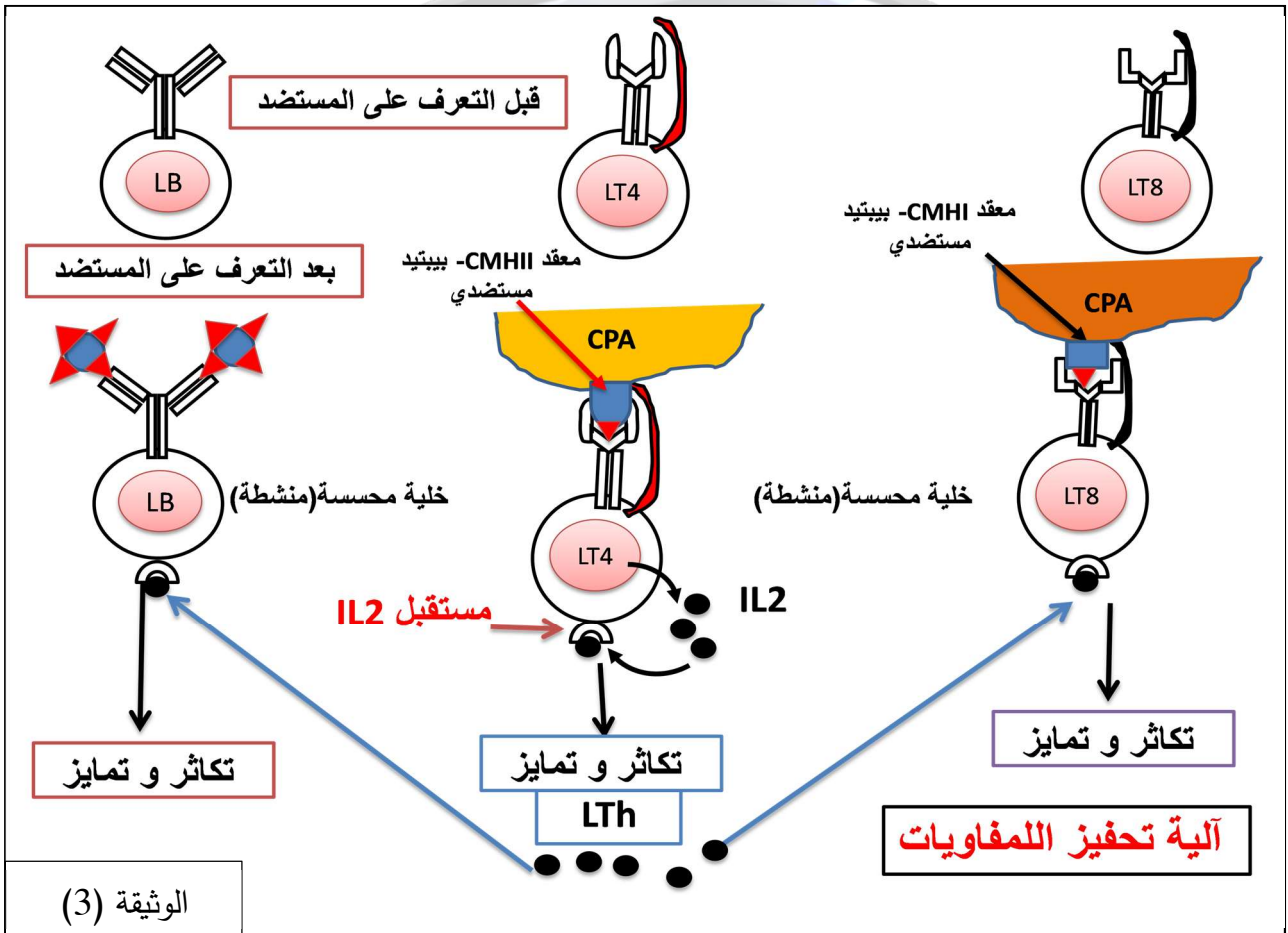
(ب) تجارب المعاملة بالانترلوكين 2 (جزيئات كيميائية من طبيعة بروتينية).

- تزرع خلايا LB محسّسة في أوساط متزايدة التركيز من IL2 اويتم قياس عدد البلازميات (الشكل 3)

- يتم حقن جرعات من IL2 لشخص مصاب بورم سرطاني وقياس عدد LT8 ومتابعة حجم الورم.

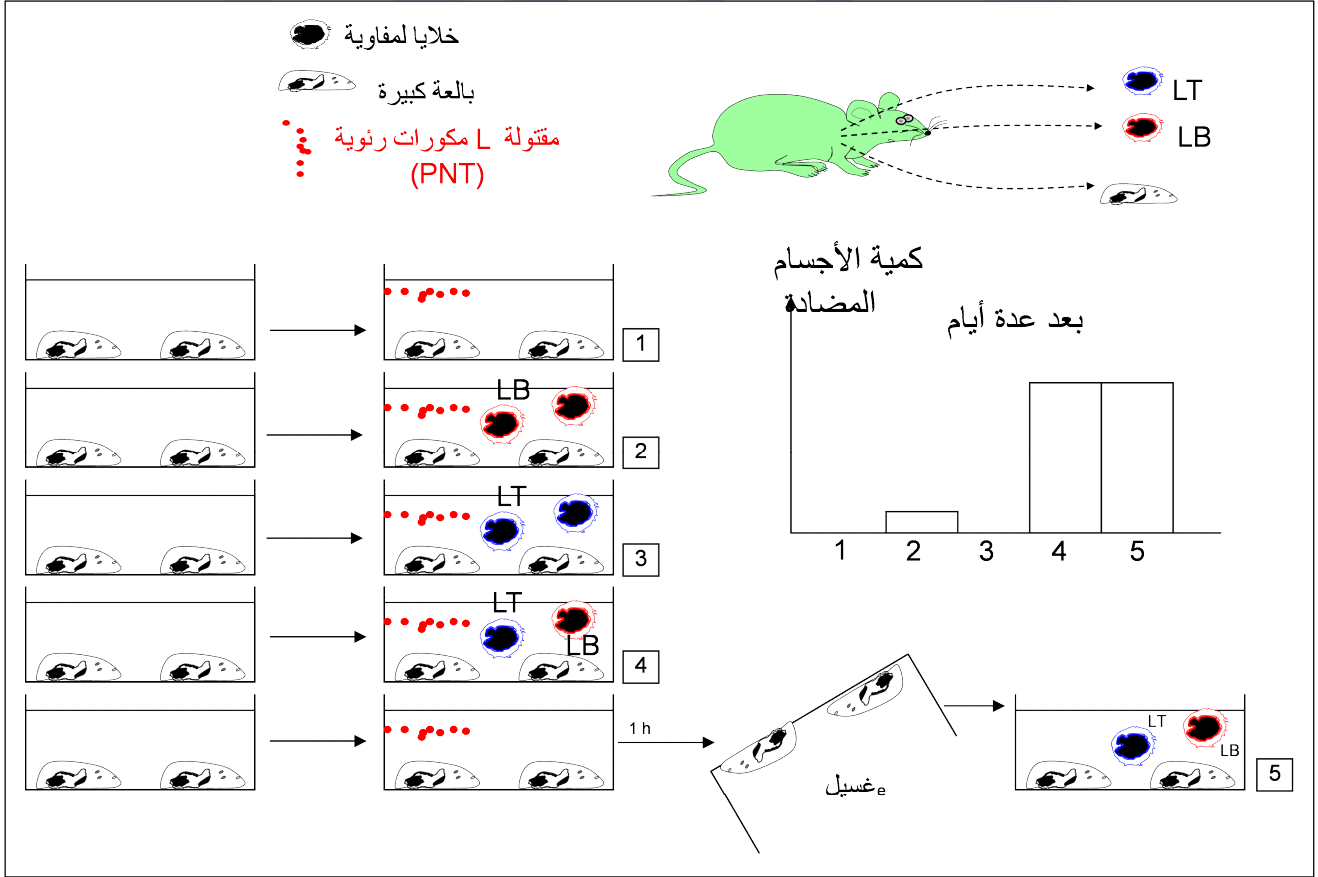


(2) الوثيقة

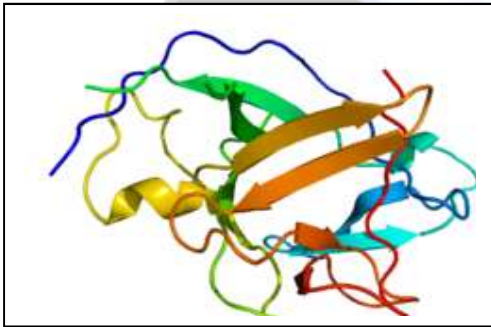


(3) الوثيقة

(ج) تجربة: استخلاص خلايا مناعية من حيوان غير محصن ضد المكورات الرئوية ووضعها في وسط زجاجي في شروط مختلفة وتقدير كمية الاجسام المضادة المفرزة كما توضحه الوثيقة.



الوثيقة (4)



ملاحظة: تفرز البالعات الكبيرة (العارضة) الانترلوكين 1 (جزئية بروتينية) لتنشيط جلب اللمفاويات من اجل التعرف.

- باستغلال منهجي للسندات المقدمة بين ان حدوث الاستجابة المناعية النوعية يتطلب التعاون بين الخلايا المناعية مبرزا نوعه مما يسمح لك بالتحقق من صحة الفرضيات المقترحة.
- الجزء الثالث: بناء على المعلومات المبنية سابقا انجز رسما تخطيطيا وظيفيا يشمل مراحل الاستجابة المناعية النوعية مبرزا التعاون الخلوي الذي يسمح بتوليد استجابة مناعية نوعية ذات وساطة خلوية.
- ترجم الرسم التخطيطي الى نص علمي.

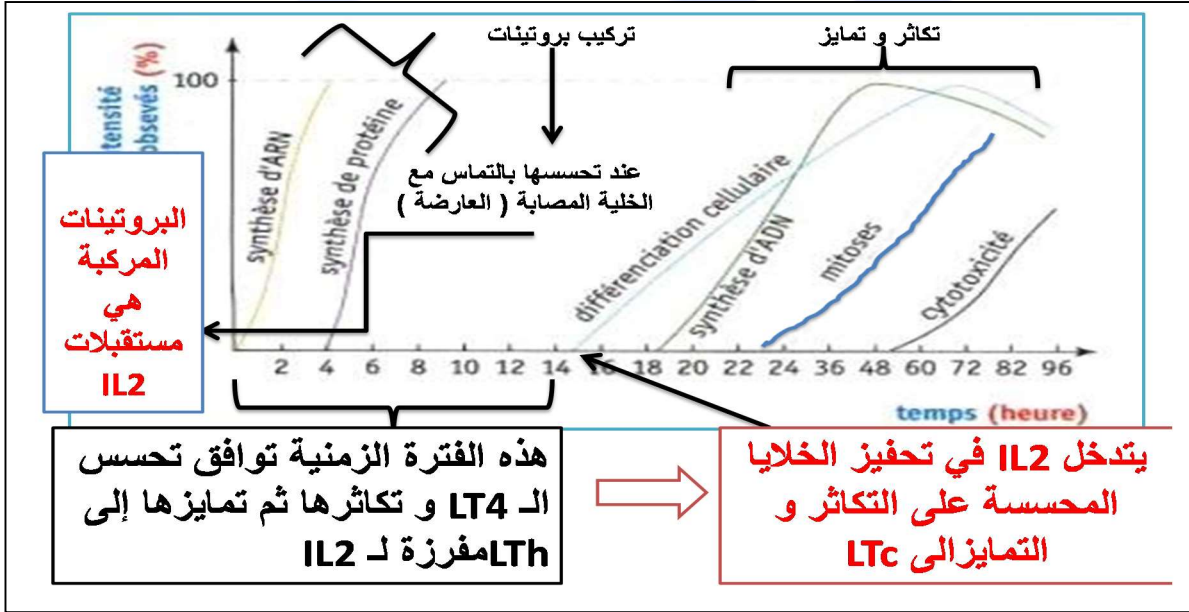
حل الوضعية المشكلة (3)

الجزء الأول:

- تحليل خطوات التجربة ونتائجها:
- عند وضع خلايا LB تثبتت 0.01 % من اللمفاويات في الوسط الجيلاتيني يعود الى الانتقاء النسيلي للمفاويات LB التي تعرفت على ال مستضد X مباشرة أو LT8 التي تعرفت على البيبتيد المستضدي المرفق بـ CMHI الذي تعرضه الخلايا السرطانية. أما الخلايا التي لا تتعرف يتم التخلص منها عن طريق الغسل.
- تحليل النتائج:
- نلاحظ انه رغم حدوث الانتقاء النسيلي لكل من LB النوعية للمستضد X، والـ LT8 النوعية للخلية السرطانية الا انه تم انتاج ضعيف جدا للأجسام المضادة النوعية وعدم انحلال الخلايا السرطانية
- نستنتج ان اللمفاويات LB و LT8 المحسنة بالمستضد تتطلب تحفيزا على التكاثر والتمايز.
- صياغة المشكل العلمي:
- ❖ كيف يتم تحفيز الخلايا اللمفاوية المحسنة بالمستضد (المنتقاة) على التكاثر والتمايز الى خلايا منفذة؟
- الفرضيات: يتطلب توليد استجابة مناعية التعاون بين الخلايا اللمفاوية والبالعات الكبيرة حيث يكون التعاون اما:
- فرضية 1: بالاتصال المباشر بينها.
- فرضية 2: بالاتصال غير المباشر (عن طريق جزيئات كيميائية).
- فرضية 3: اتصال مباشر وافراز مواد كيميائية.
- الجزء الثاني:
- (الشكل 1 و 2) تحليل نتائج تجربة ماربروك: تمثل نتائج زرع لمفاويات LB و LT4 محسنة في غرفتي ماربروك السفلية والعلوية.
- عند زرع LB فقط في الغرفة السفلية نسجل عدد قليل جدا من البلازموسيت. وعند زرع LB و LT4 في نفس الغرفة السفلية نسجل عدد كبير من البلازموسيت يقدر بأكثر من 10 اضعاف الحالة الأولى.
- عند زرع LT4 في الغرفة العلوية و LB في الغرفة السفلية مع فصلهما بغشاء نفوذ للجزيئات وغير نفوذ للخلايا نسجل نتائج قريبة جدا من الحالة الثانية.
- نستنتج أنه يوجد تعاون بين LT4 و LB المحسنتين حيث يكون الاتصال غير مباشر (بتدخل جزيئات كيميائية).

- السند (2):
 - تحليل نتائج تطور عدد البلازميات بدلالة تركيز الانترلوكين 2، في أوساط زرع بها LB محسنة ($4 * 10^4$)
 - من 0-10 (U/L) نسجل عدد قليل جدا من البلازموسيت من 10 - 10^4 (U/L) : كلما زاد تزايد تركيز IL2 زاد عدد البلازميات .
 - الاستنتاج: IL2 هو الجزيئة الكيميائية المحفزة لـ LB على التكاثر والتمايز.
 - تفسير نتائج حقن شخص مصاب بروم سرطاني بجرعات من الانترلوكين 2 مع مراقبة عدد LT8 وحجم الورم:
 - عند حقن الجرعة الاولى من IL2 نسجل تزايد عدد LT8 دليل على تحفيزها على التكاثر ثم يتناقص عددها دليل على تمايزها الى LTC التي تقضي على الخلايا السرطانية فينقص عددها.
 - كلما تكرر الحقن تتكرر الاستجابة السابقة مع تناقص سعتها يرافقها تناقص حجم الورم ويعود ذلك الى ان سعة الاستجابة تتعلق بعدد الخلايا السرطانية (حجم الورم = عدد الخلايا العارضة).
 - مما سبق نستخلص ان: تكاثر LT8 .LB المحسنتين بالمستضد يتطلب تحفيزا بالانترلوكين 2 (جزيئات كيميائية) الذي تفرزه LT4 المحسنة. مما يثبت الفرضية 2 (اتصال غير مباشر)
- السند (3): آلية التحفيز:
- الخلايا للمفاوية التي تتعرف على المستضد (المنتقاة) تصبح محسنة (منشطة) وتظهر عليها مستقبلات IL2 (من طبيعة بروتينية).
 - LT4 المحسنة تفرز IL2 و تحفز نفسها ذاتيا فتكاثر و تمايز الى LTh تفرز IL2 الذي يثبت على مستقبلاته الغشائية في LT8 ; LB فيحفزها على التكاثر ثم التمايز.
 - لا يؤثر IL2 الا على اللمفاويات المنشطة أي اللمفاويات الحاملة للمستقبلات الغشائية الخاصة بهذه الأنترلوكينات والتي تظهر بعد التماس بالمستضد.

➡ نعود الى منحنيات تطور الظواهر الخلوية لـ LT8 في وسط به خلايا مصابة



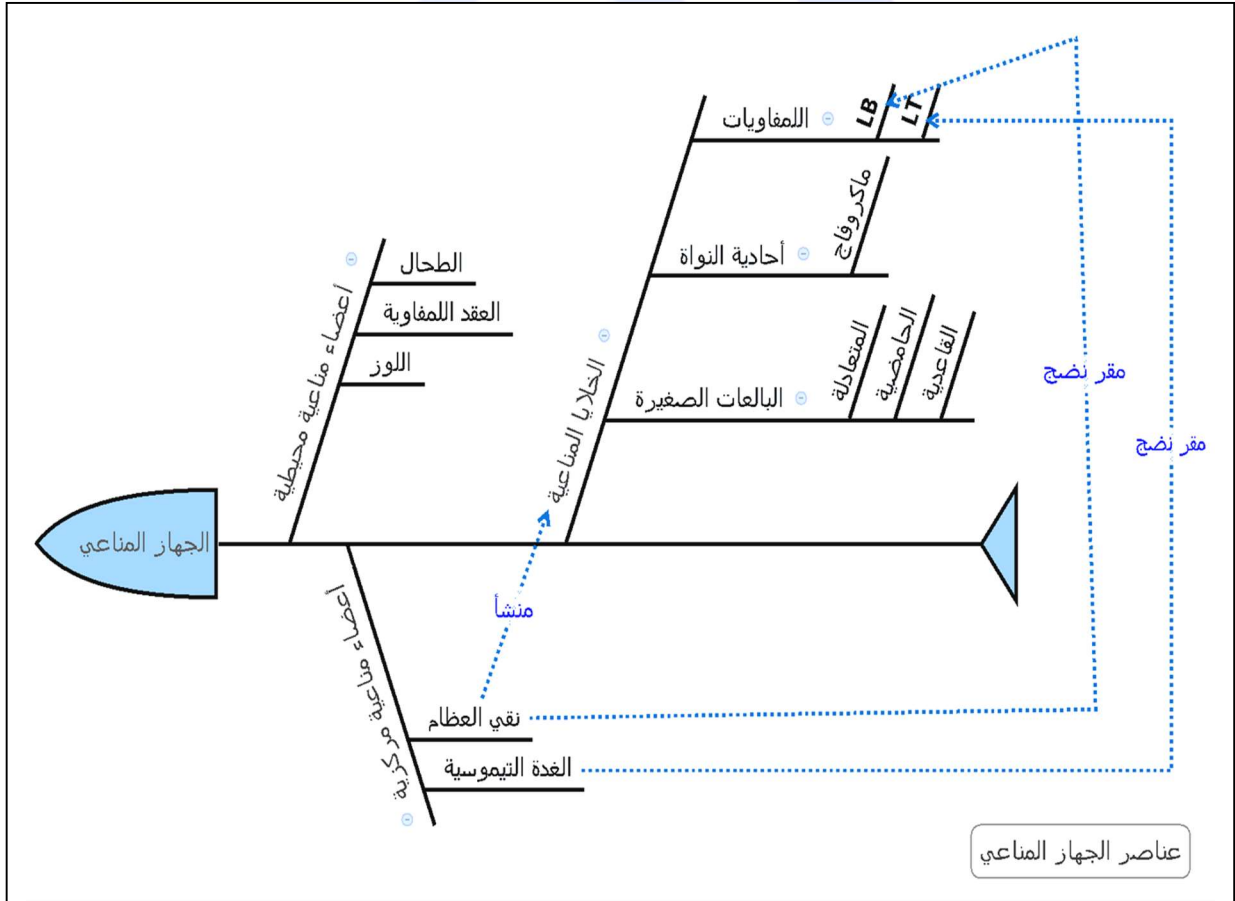
- السند (4): تحليل نتائج زرع لمفاويات وبالعات كبيرة مستخلصة من حيوان غير محصن في وسط زجاجي وتقدير كمية الاجسام المضادة في شروط مختلفة:
- في الوسط (1 و 3) بوجود المستضد وبالعات الكبيرة فقط أو بوجودها مع LT4 نلاحظ عدم انتاج اجسام مضادة
- في الوسط 2: بوجود المستضد البالعات الكبيرة مع LB نلاحظ انتاج اجسام مضادة بكمية ضعيفة.
- في الوسط 4: بوجود المستضد، البالعات الكبيرة و LB و LT4 نلاحظ انتاج كمية كبيرة من الاضداد.
- في الوسط 5: بوضع المستضد مع البالعات الكبيرة ثم الغسل للتخلص من المستضد و اضافة LT4 و LB ورغم عدم اضافة المستضد نحصل على نفس النتائج المحصل عليها في الوسط 5 ما.
- الاستنتاج: تتدخل البالعات الكبيرة في تقديم المستضد الى اللمفاويات من اجل تحسيسها (تنشيطها) وهذا ما يثبت ضرورة التماس بين البالعات واللمفاويات من اجل حدوث التعاون. (اتصال مباشر الفرضية 1)
- وبما انها تفرز الانترلوكين 1 لتنشيط جلب الخلايا اللمفاوية من اجل التعرف فان اتصالها مع اللمفاويات أيضا يكون بطريقة غير مباشرة.
- الخلاصة التركيبية:
- يتطلب توليد استجابة مناعية نوعية تعاوننا مناعيا بين الخلايا المناعية (البالعات الكبيرة، اللمفاويات LB. LT8 LT4) حيث تلعب الماكروفاج و LT4 دورا محوريا اثناء الاستجابة المناعية و يتم هذا التعاون عن طريق:
 - ✓ اتصال غير مباشر بين الماكروفاج و اللمفاويات بتنشيطها عن طريق IL1 .

- ✓ اتصال مباشر بين الماكروفاج وLT4 عن طريق التماس بين TCR-CD4 والمعد CMHII-بيبتيد مستضدي. (التعرف المزدوج بفضل التكامل البنيوي بين TCR و المعد CMHII-بيبتيد مستضدي)
- ✓ اتصال غير مباشر بين LT4 وLB،LT8 عن طريق التحفيز ب IL2. الذي لا يؤثر الا على الخلايا المنشطة والتي تحمل مستقبلات الانترلوكين 2 التي تتشكل إثر التماس مع المستضد.

- الجزء الثالث:

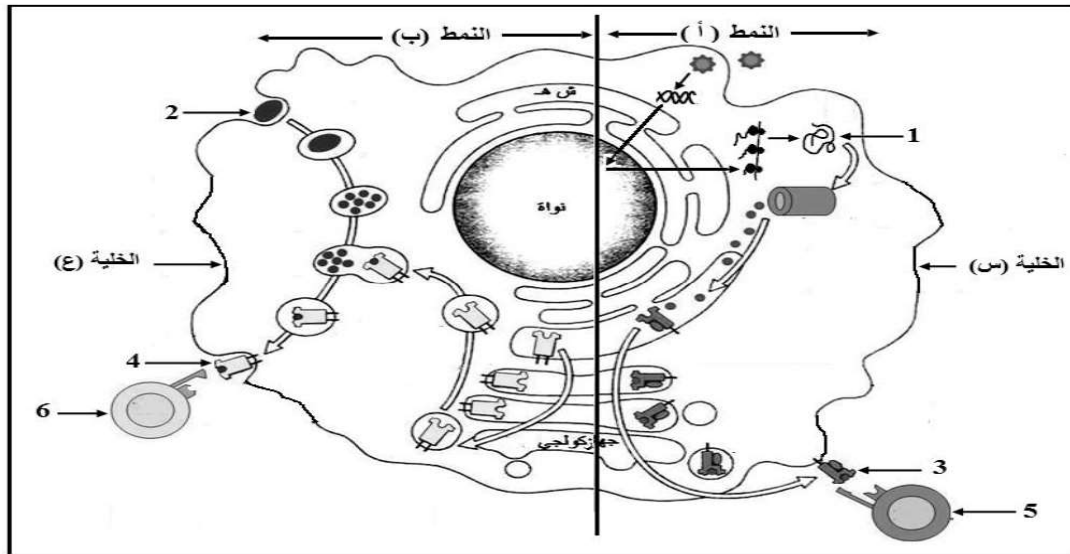
الحوصلة

- دخول المستضدات الى العضوية او ظهور ذات متبدل (خلايا سرطانية، خلايا مصابة عارضة لبيبتيد مستضدي مع CMHI) يولد استجابة مناعية نوعية بهدف الاقصاء، حيث يلعب البروتين دورا فعالا فيها وفق المراحل التالية:
 - مرحلة التعرف: تقوم البلعميات الكبيرة ببلعمة المستضد ضمن حويصل بالغ، و هضم بروتيناته جزئيا و عرض البيبتيد المستضدي مع CMH2 (جليكوبروتين) على سطح غشائها. و تفرز البلعمية الكبيرة العارضة (CPA) جزيئات IL1 (جليكوبروتين) لتنشيط جلب اللمفاويات بهدف التعرف:
 - تتعرف LT4 على المحدد المستضدي بفضل التكامل البنيوي بين TCR(بروتين) والبيبتيد المستضدي المعروض مع CMH II. (تعرفا مزدوجا)
 - تتعرف الخلايا LB على المستضد مباشرة بفضل التكامل البنيوي بين BCR(بروتين) ومحدد المستضد فتتولد استجابة خلطية.
 - تتعرف LT8 على البيبتيد المستضدي الذي تعرضه الخلايا المصلبة بالفيروس او السرطانية بفضل التكامل البنيوي بين TCR(بروتين) والبيبتيد المستضدي المعروض مع CMH I. (تعرفا مزدوجا)
- تظهر على سطح اغشية الخلايا المنشطة (بالانترلوكين 1 والتماس مع المستضد) مستقبلات الأنترلوكين 2. (بروتين)
- مرحلة التكاثر والتمايز: (تضخيم الاستجابة) تفرز LT4 المنشطة IL2(جليكوبروتين) لتحفيز نفسها ذاتيا على التكاثر ثم التمايز إلى LTh مفرزة لـ IL2 ويبقى بعضها ذاكرة (LT4m)، تثبت IL2 على مستقبلاته الغشائية في LT8 ; LB المنشطة فيحفزها على التكاثر الى لمة من الخلايا ثم التمايز الى خلايا منقذة.
- مرحلة التنفيذ:
 - في حالة الإستجابة الخلطية ترتبط الاجسام المضادة النوعية مع المستضد الذي ولدها مشكلة معقدات مناعية تبطل مفعوله وتشل حركتها وتمنع تكاثره وانتشاره وتسهل عمل البلعميات التي تثبت بفضل مستقبلات غشائية (بروتين) الأجسام المضادة المرتبطة بالمستضدات ثم تتبلع المعقدات وتفككها بأنزيمات نوعية (الليزوزومات) (بروتين)
 - في حالة الإستجابة الخلوية تتعرف LTC على الخلايا المصابة او السرطانية التي ولدتها فترحر البرفورين والگرانزيم (بروتين) حيث يتبلمر البرفورين مشكلا قنوات غشائية وينفذ الغرانزيم الى الهيولى لينشط انزيمات قتل الخلايا والمستضدات ومن ثم انحلالها ويتم التخلص من البقايا بتدخل البلعميات.



التمرين الأول: (05 نقاط)

يتوقف الانتقاء النسيلي للمفاويات على مصدر البيبتيد المستضدي المُقدم من طرف الخلايا العارضة، وبالتالي يتحدّد نمط الاستجابة المناعية النوعية. لتعرّف على نمطي الاستجابة تُنقّح الوثيقة التالية:

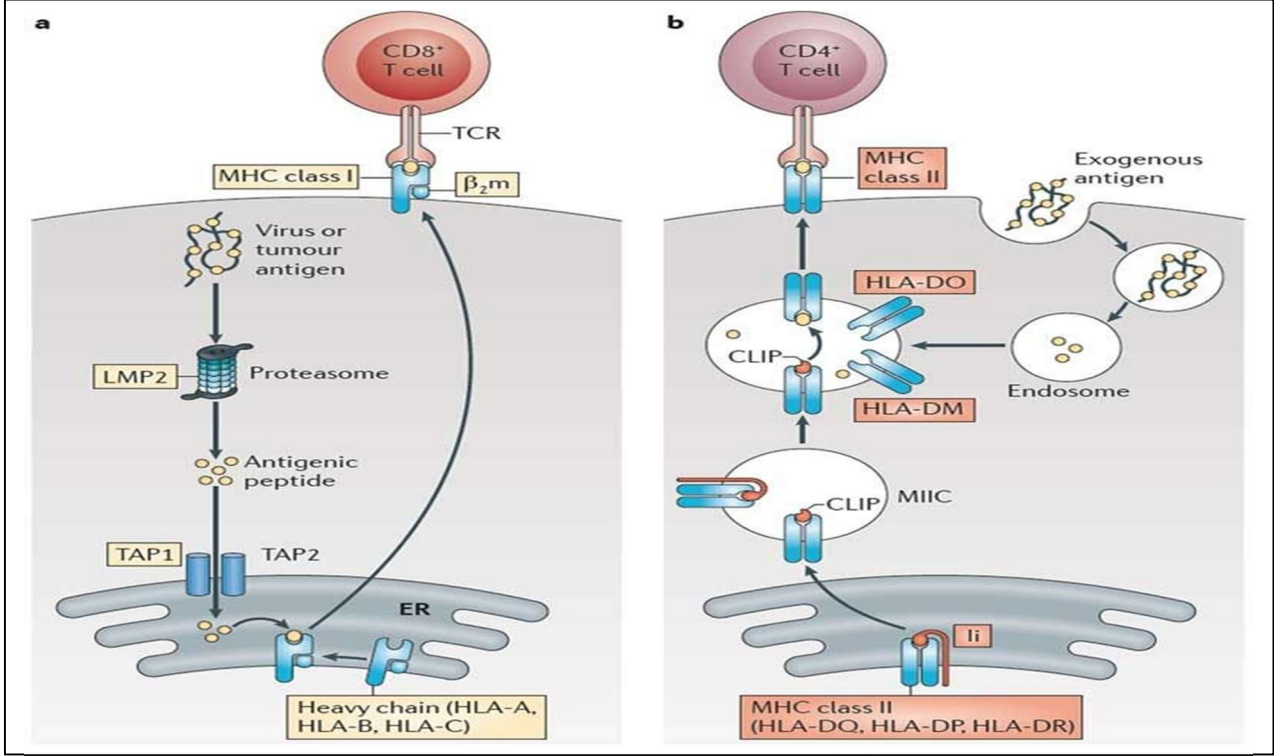


1. سمّ العناصر المرقمة من 01 إلى 06، ثم تعرّف على الخليتين (س) و (ع) ونمطي الاستجابة (أ) و (ب).
2. اكتب نصا علميا تبين فيه دور ومصدر المستضد في انتقاء اللمفاويات وتحديد نمط الاستجابة المناعية النوعية انطلاقا من معطيات الوثيقة ومكتسباتك.

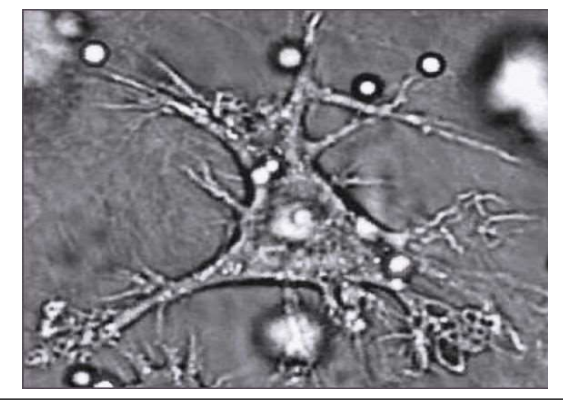
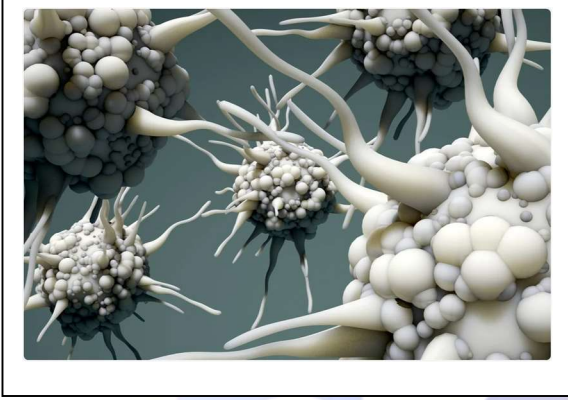
2.50	6x0.25	<p>التمرين الأول (05 نقاط):</p> <p>1 - كتابة البيانات المرقمة من 01 إلى 06:</p> <p>1: بروتين مستضدي، 2: مستضد، 3: معقد (CMHI - بيبتيدي مستضدي)</p> <p>4: معقد (CMHII - بيبتيدي مستضدي)، 5: LT8، 6: LT4</p> <p>- التعرف على الخليتين:</p>						
	2x0.25	<p>الخلية (س): خلية مصابة (مستهدفة).</p> <p>الخلية (ع): بلعمية أوبالعة كبيرة (ماكروفاج أو CPA)</p> <p>- التعرف على نمطي الاستجابة:</p>						
	2x0.25	<p>* نمط الاستجابة (أ): استجابة مناعية ذات وساطة خلوية.</p> <p>* نمط الاستجابة (ب): استجابة مناعية ذات وساطة خلوية</p>						
2.50	x7 0.25	<p>(2) النص العلمي:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">المعايير</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>الموارد التي يتضمنها النص العلمي</td> <td>. تركيب جزيئات CMHI على على مستوى الشبكة الهيولية الفعالة . تقدم البروتينات الفيروسية، بروتينات الخلايا السرطانية... على سطح أغشية الخلايا العارضة مرتبطة بجزيئات الـ CMHI إلى الخلايا LT8 . تنشيط الاستجابة المناعية ذات وساطة خلوية . بلعمة المستضد، هضمه جزئيا، تركيب بجزيئات الـ CMHII . يرتبط محدد المستضد بجزيئات CMHII على مستوى الليزوزوم . تقدم البيبتيدات مرتبطة بجزيئات CMHII إلى الخلايا LT4 . تنشيط الاستجابة المناعية ذات وساطة خلوية .</td> </tr> <tr> <td>الربط بين الموارد</td> <td>. الربط بين نوع CMH و الخلايا المنشطة وطبيعة الاستجابة المناعية</td> </tr> </tbody> </table>	المعايير		الموارد التي يتضمنها النص العلمي	. تركيب جزيئات CMHI على على مستوى الشبكة الهيولية الفعالة . تقدم البروتينات الفيروسية، بروتينات الخلايا السرطانية... على سطح أغشية الخلايا العارضة مرتبطة بجزيئات الـ CMHI إلى الخلايا LT8 . تنشيط الاستجابة المناعية ذات وساطة خلوية . بلعمة المستضد، هضمه جزئيا، تركيب بجزيئات الـ CMHII . يرتبط محدد المستضد بجزيئات CMHII على مستوى الليزوزوم . تقدم البيبتيدات مرتبطة بجزيئات CMHII إلى الخلايا LT4 . تنشيط الاستجابة المناعية ذات وساطة خلوية .	الربط بين الموارد	. الربط بين نوع CMH و الخلايا المنشطة وطبيعة الاستجابة المناعية
		المعايير						
		الموارد التي يتضمنها النص العلمي	. تركيب جزيئات CMHI على على مستوى الشبكة الهيولية الفعالة . تقدم البروتينات الفيروسية، بروتينات الخلايا السرطانية... على سطح أغشية الخلايا العارضة مرتبطة بجزيئات الـ CMHI إلى الخلايا LT8 . تنشيط الاستجابة المناعية ذات وساطة خلوية . بلعمة المستضد، هضمه جزئيا، تركيب بجزيئات الـ CMHII . يرتبط محدد المستضد بجزيئات CMHII على مستوى الليزوزوم . تقدم البيبتيدات مرتبطة بجزيئات CMHII إلى الخلايا LT4 . تنشيط الاستجابة المناعية ذات وساطة خلوية .					
الربط بين الموارد	. الربط بين نوع CMH و الخلايا المنشطة وطبيعة الاستجابة المناعية							
0.25	<p>الربط بين الموارد</p>							
0.5	<p>التنظيم والهيكلية</p> <p>مقدمة تتضمن مشكلا . يتسبب دخول مولد الضد في الخلايا المصابة أو في الخلايا العارضة في اختيار نمط الاستجابة المناعية النوعية . العرض يتضمن الموارد الأساسية الخاتمة: عرض البيبتيد المستضدي يحدد نمط الاستجابة المناعية التي تضمن إقصاء المستضد .</p>							

معلومات مفيدة؟

1/ ما لفرق بين عرض البيبتيد المستضدي مع CMHI و مع CMHII؟



- **العرض مع الـ CMHI:** كل خلايا الذات تملك القدرة على التعبير المورثي لجزيئات الـ CMHI، عند تركيب أي بروتين على مستوى الهيولى تؤخذ عينة منه وتفكك بواسطة البروتيازوم (معقد انزيمي) الى قطع صغيرة (بيبتيدات) يتم ربطها مع CMHI على مستوى الشبكة الهيولية المحببة ويتم عرض المعقد على سطح غشاء الخلية، وبالتالي إذا كانت الخلية سليمة: فإن البروتين المركب ينتمي الى الذات عند عرض بيبتيداته لا تتولد استجابة مناعية لانه لا توجد LT8 تعرف على البيبتيدات الذاتية (يتم تدميرها على مستوى التيموس ما عدا في حالات انحراف الجهاز المناعي حيث يسمح بخروج خلايا تتعرف على البيبتيدات الذاتية = مناعة ذاتية).
- **الخلية مصابة او سرطانية:** البروتين المركب غريب عن الذات (مستضد) عند عرض بيبتيداته المستضدية يولد استجابة مناعية نوعية ذات وساطة خلوية.
- **العرض مع CMHII:** يتم عرض البيبتيد المستضدي الناتج عن تفكيك بروتين مستضدي دخل الى الخلية عبر حويصل بالغ (عند البالعات الكبيرة والخلايا المتغصنة) يحدث يتم تشكيل المعقد CMHII-بيبتيد مستضدي على مستوى حويصل اطراحي دون ان يمر البيبتيد المستضدي الى ش ه م ويعرض على سطح الخلية العارضة (CPA).
- الخلية المتغصنة هي الخلية الوحيدة المتخصصة في تقديم المستضد وتعرض البيبتيد المستضدي مع CMHI ومع CMHII دون ان تكون مصابة.

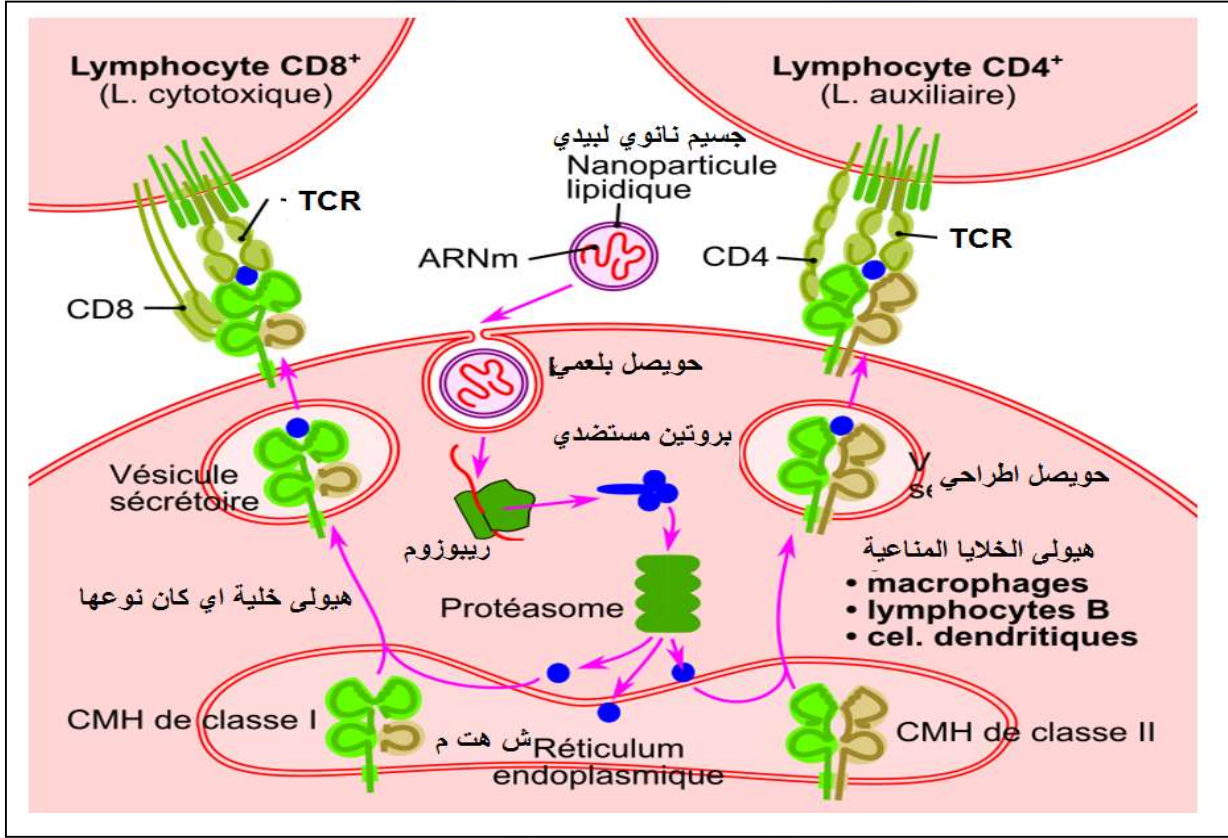


1/ ما هي الخلية المتغصنة؟

تم اكتشاف الخلايا المتغصنة **Les cellules dendritiques** في عام 1973 من قبل الدكتور شتاينمان أول من وصف هذه الخلايا فاستحق جائزة نوبل في الطب عام 2011. هي خلايا على شكل نجمة كبيرة ولها خصائص مختلفة عن الخلايا المناعية الأخرى. لأنها متخصصة في عرض البيبتيدات المستضدية (CPA) في جهاز المناعة، حيث هناك العديد من الخلايا القادرة على تقديم المستضدات للخلايا اللمفاوية ولكن بالنسبة للخلية المتغصنة ، هذا هو دورها الأساسي.

2/ ما هو لقاح mRNA

- يُعرف امتصاص mRNA منذ عام 2007 واكتشف استخدام الحمض النووي الريبي كلقاح في التسعينيات في شكل mRNA للتضخيم الذاتي. لقد وجد أن طرق الحقن المختلفة (تحت الجلد، في الوريد، في العضلة، إلخ) تؤدي إلى مستويات مختلفة من امتصاص mRNA، مما يجعل طريقة الحقن اختيارًا حاسمًا لإعطاء اللقاح. ثبت أن الحقن في الغدد اللمفاوية يؤدي إلى أعلى استجابة للخلايا التائية.
- لقاح mRNA، هو نوع من اللقاح ينشط الجهاز المناعي النوعي باستخدام mRNA يشفر تسلسل النيوكليوتيدات الخاص به لبروتين مطابق أو مشابه لمستضد ممرض أو مستضد الورم. يتم إنتاج هذا البروتين مباشرة في الخلايا المستهدفة عن طريق ترجمة الحمض النووي الريبي الرسول الموجود في اللقاح، والذي يولد استجابة مناعية عن طريق إنتاج أجسام مضادة ضد العامل الممرض أو السرطان الذي يسببه. يمكن أن يكون mRNA عاريًا ، أي يتم توصيله مباشرة في محلول ، أو داخل الجسيمات النانوية الدهنية ؛ تجري دراسة فيروسات الحمض النووي الريبي أيضًا كوسائل محتملة للقاحات الحمض النووي الريبي.



- يعد تغليف mRNA في الجسيمات النانوية الدهنية أمراً مثيراً للاهتمام لعدة أسباب.
- أولاً، تحمي الطبقة الدهنية الحمض النووي الريبي من التدهور، مما يزيد من كمية المستضد المنتج.
- بالإضافة إلى ذلك، فإن تركيبته تجعل من الممكن استهداف خلايا معينة في الجسم باستخدام الروابط.
- ومع ذلك، فإن تطوير مثل هذه اللقاحات أمر صعب لعدم وجود توافق بين الامتصاص الخلوي لـ mRNA الذي لوحظ في المختبر والذي لوحظ في الجسم الحي.
- يمكن إعطاء الجسيمات النانوية ونقلها عبر الجسم بطرق مختلفة، مثل التسريب في الوريد أو من خلال الجهاز اللمفاوي.
- لا تزال هناك العديد من العقبات التي يجب التغلب عليها قبل جعل هذا اللقاح طريقة فعالة وآمنة.
- تتمثل الخطوة الأولى في الحد من تحلل الحمض النووي الريبي للقاح بواسطة الريبونوكليازات التي تحمي الخلايا من الأحماض النووية الأجنبية.
- يجب بعد ذلك السماح للحمض النووي الريبي للقاح بالانتشار في الخلايا بحيث لا يتم القضاء عليه بالعمليات الخلوية قبل أن يتم ترجمته إلى مستضد.

الوضعية المشكلة (4)

يمكن ان تصاب عضوية الانسان بالعديد من الفيروسات مثل فيروس الزكام، الالتهاب الكبدي ... لكن الجهاز المناعي يتصدى لها باستجابة مناعية نوعية تؤدي الى اقصائه وفي حالة ضعف الاستجابة يمكن تقويتها بعدة طرق مناعية (لقاح، الاستمصال، حقن الانترلوكين) لكن الإصابة بـ VIH تجعل الجهاز المناعي عاجزا عن التصدي لهذا الفيروس مما يتسبب في ظهور أعراض مرضية متزامنة تؤدي الى الموت، يطلق عليها متلازمة فقدان المناعة المكتسبة:

Syndrome de l' immunodéficience acquise SIDA

فما سبب فقدان المناعة المكتسبة إثر الإصابة بفيروس VIH؟

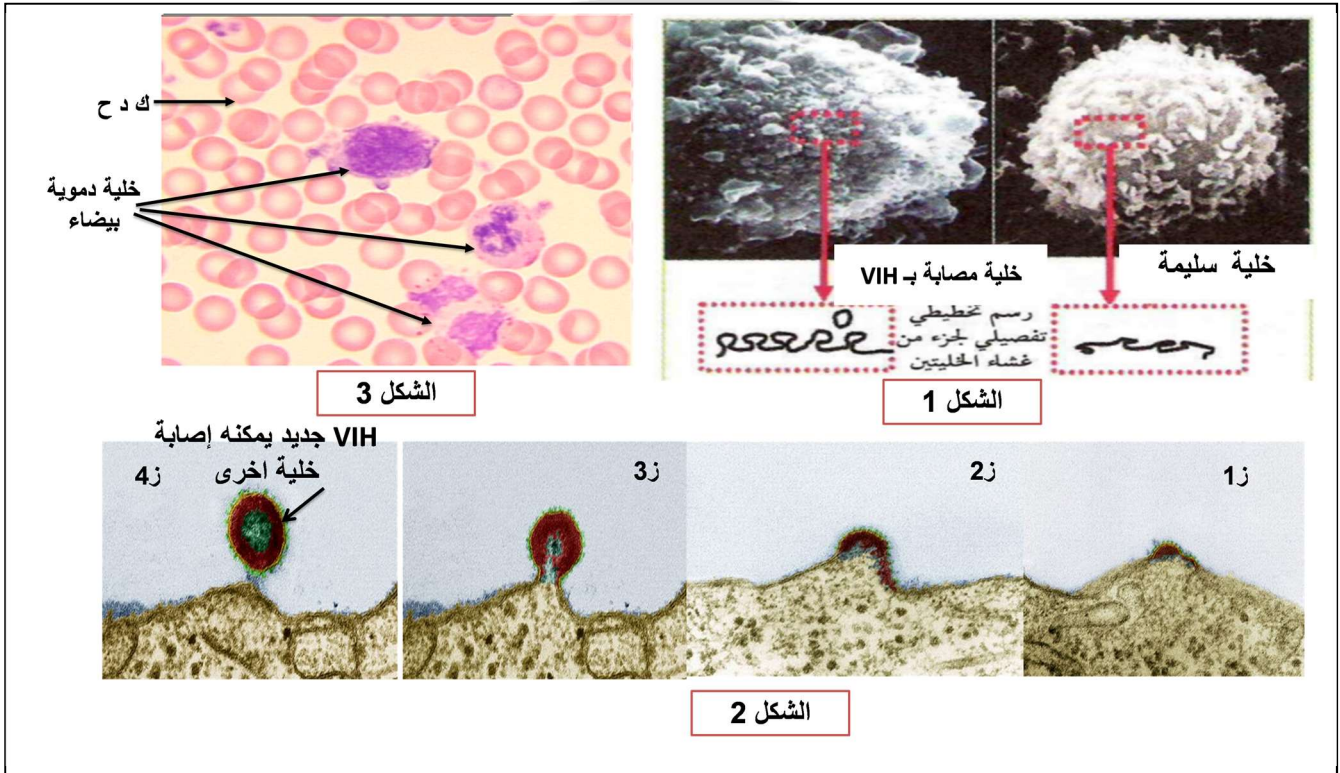
الجزء الأول: خلال دراسة عينات من الدم اثناء التحاليل الطبية يمكن الاشتباه في الإصابة بفيروس فقدان المناعة المكتسبة. حيث تتميز الخلايا المصابة بالفيروسات بمظهر نمطي واضح.

- تتضمن الوثيقة (1) ثلاثة أشكال:

الشكل (1) صور مأخوذة بالمجهر الالكتروني لخلايا دموية بيضاء سليمة وأخرى مصابة بـ VIH.

الشكل (2) تطور غشاء الخلية المصابة خلال فترات زمنية مختلفة.

الشكل (3) صور لسحبة دموية مأخوذة من شخص مصاب بـ VIH.



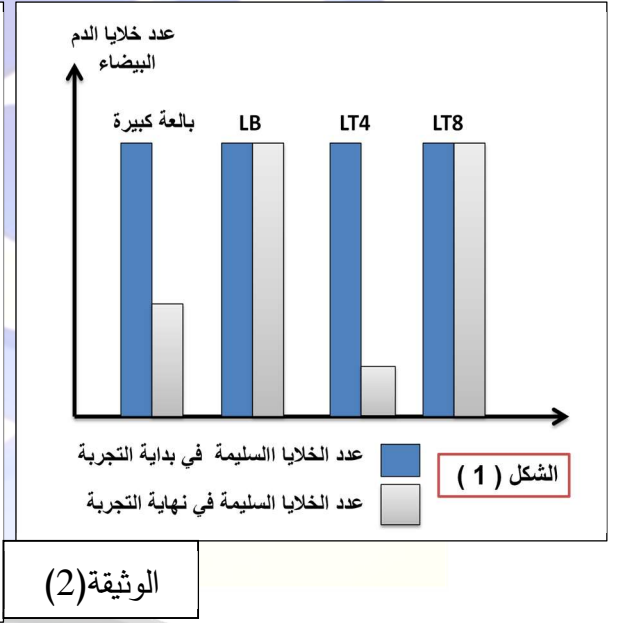
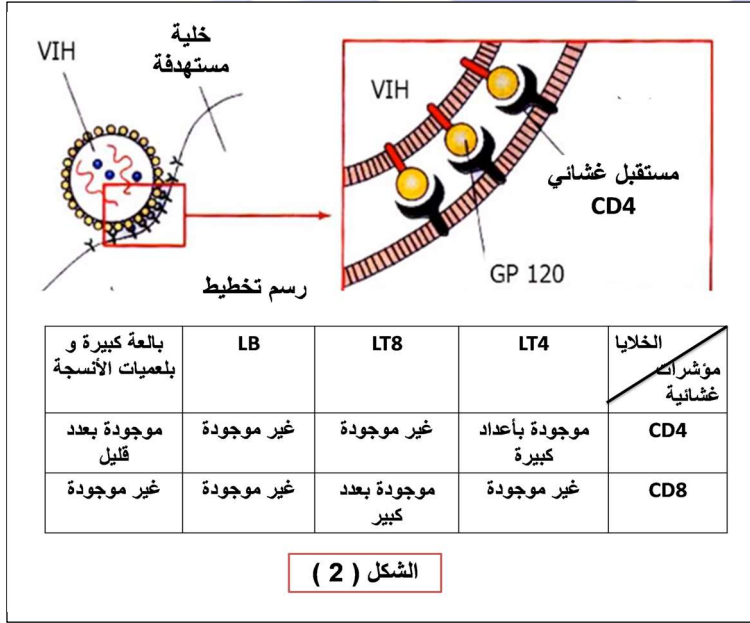
الوثيقة (1)

1- باستغلال الوثيقة (1) حدّد نوع الخلايا المستهدفة من قبل الفيروس مبرزا المظهر النمطي لها وسببه.

2- اقترح فرضيات تفسّر بها سبب فقدان المناعة المكتسبة إثر الإصابة بـ VIH.

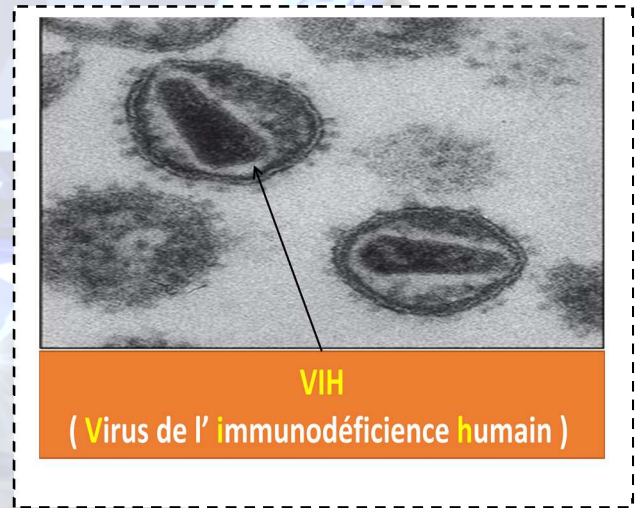
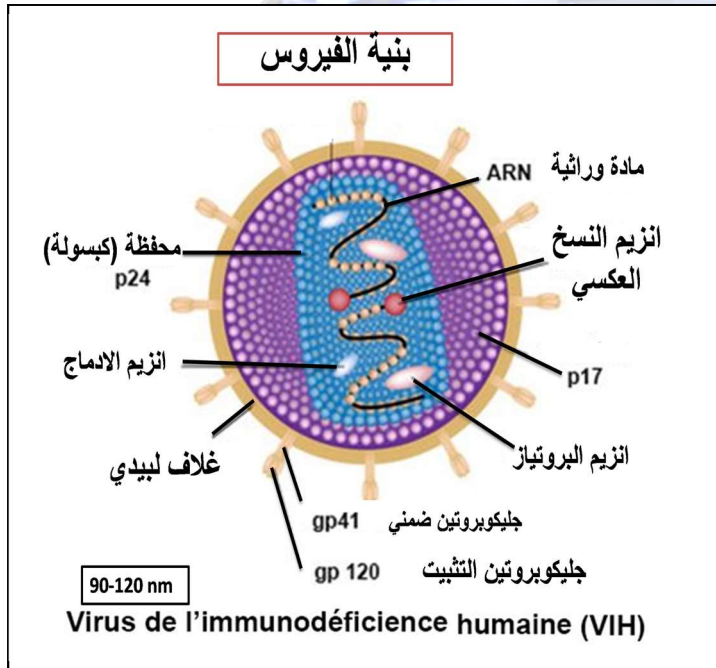
الجزء الثاني: للتحقق من الفرضية الصحيحة نجري الدراسة التالية:

تجربة: نحضّر اربعة اوساط فيزيولوجية تحتوي على فيروس VIH، نضيف لكل وسط نوع معين من خلايا الدم البيضاء مستخلصة من شخص سليم. بعد مدة زمنية نقوم بحساب عدد الخلايا الحية (السليمة) في كل وسط. النتائج موضحة في الشكل (1) من الوثيقة 2، اما الشكل 2 من نفس الوثيقة فيقدم معطيات إضافية حول العلاقة بين الخلية المستهدفة والفيروس.

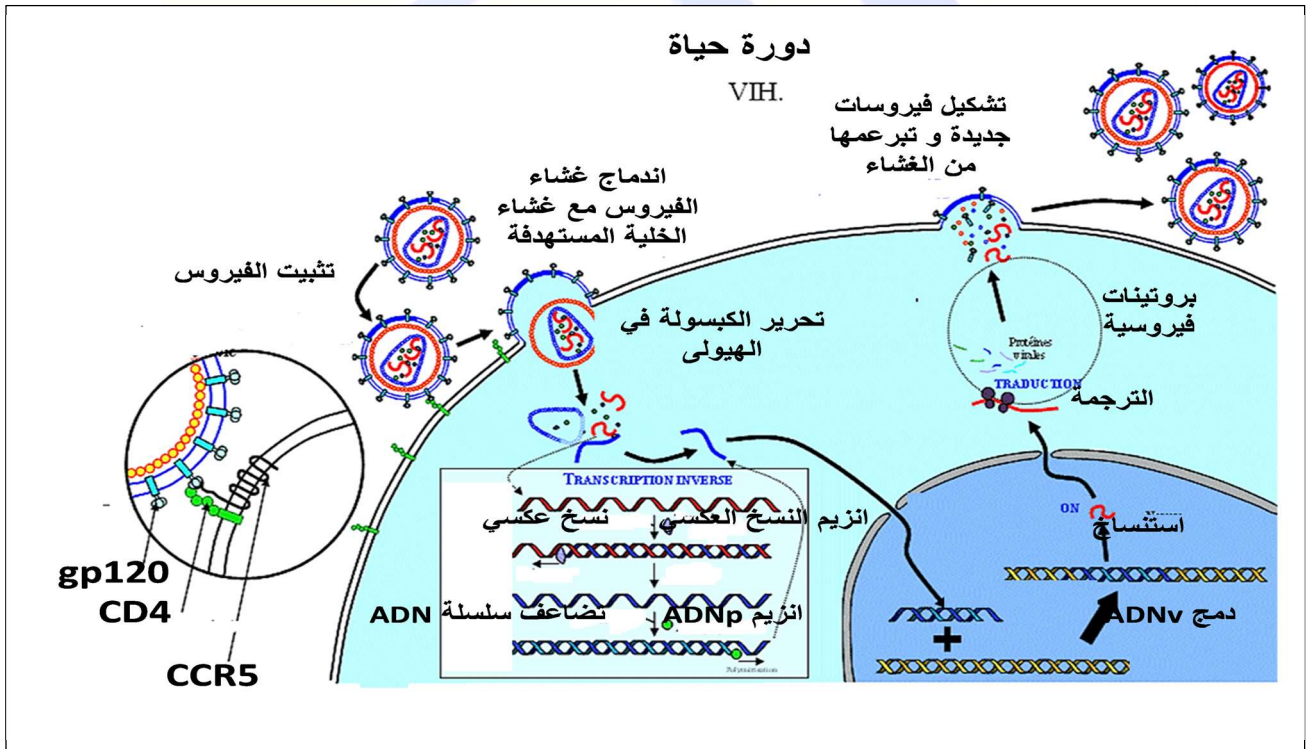


1- باستغلال شكلي الوثيقة (2) ناقش الفرضيات المقترحة.

في دراسة مكّملة حول فيروس VIH تمكنا من إنجاز الوثائق التالية:

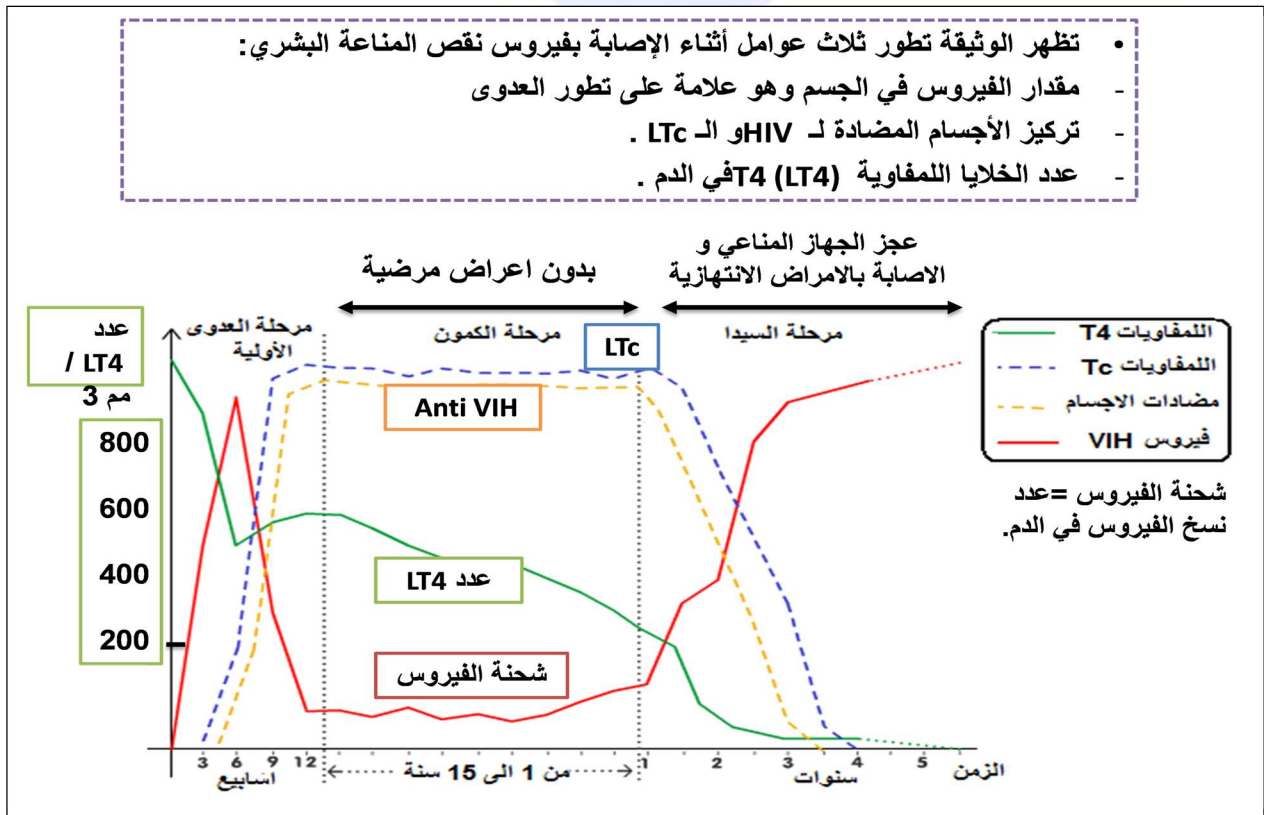


الوثيقة (3-أ)



الوثيقة (3-ج)

2- صف بنية الفيروس ومراحل دورة حياته.



الوثيقة (3-ج)

3- حل منحنيات الوثيقة (3-ج).

الجزء الثالث: اعتمادا على ما جاء في الموضوع اشرح في نص علمي سبب فقدان المناعة المكتسبة إثر الإصابة بالفيروس

حل الوضعية المشكلة (4)

الجزء الأول:

1- استغلال اشكال الوثيقة(1):

الشكل(1): تظهر الصورة المأخوذة عن المجهر الالكتروني لخلية سليمة وأخرى مصابة بال VIH ان:

الخلية المصابة تتميز عن الخلية السليمة بكثرة تموج غشائها الهولي كما تتفصل عنه حويصلات غشائية.

الشكل(ب): تطور الإصابة بالفيروس خلال فترات زمنية متفاوتة:

في ز1 يظهر بروز على غشاء الخلية المصابة ويزداد حجمه بمرور الزمن الى ان يتبرعم عن الغشاء فيروس كامل جديد من ال VIH في ز4 يمكنه إصابة خلية أخرى.

الشكل(3): سحبة دموية لشخص مصاب بال VIH تظهر ان الخلايا الدموية البيضاء تأخذ نفس مظهر الخلايا

المصابة بال VIH حيث تظهر على سطحها تبرعمات الفيروس.

- من خلال الاشكال الثلاثة نستخلص ان الخلية المصابة بال VIH عند الانسان هي خلية دموية بيضاء حيث يتطفل عليها الفيروس ويتكاثر داخلها محررا فيروسات جديدة من غشائها ما يعطيها مظهرا مميزا (نمطيا) بكثرة تموج الغشاء الهولي.

2- اقتراح الفرضيات التفسيرية لسبب فقدان المناعة المكتسبة:

- الفرضية 1: ال VIH يتطفل على الخلية البالعة الكبيرة الضرورية لتنشيط للمفاويات وإثارة الاستجابة المناعية النوعية
- الفرضية 2: ال VIH يتطفل على للمفاويات الضرورية لتوليد الاستجابة المناعية النوعية.
- الفرضية 3: ال VIH يتطفل على LT4 تحديدا باعتبارها المحفزة للمفاويات T8.LB.
- الفرضية 4: ال VIH يتطفل على خلايا الدم البيضاء أي كان نوعها.

الجزء الثاني:

1- مناقشة الفرضيات المقترحة:

- استغلال الوثيق (2):

- الشكل(1): يمثل نتائج تجريبية تم فيها قياس عدد الخلايا السليمة في وجود الفيروس:

- في بداية التجربة: نلاحظ ان جميع الأوساط تضم نفس العدد من الخلايا الدموية البيضاء السليمة.

- في نهاية التجربة: نلاحظ بقاء نفس العدد من الخلايا السليمة (LT8 و LB) وينخفض عدد الخلايا السليمة LT4

والماكروفاج الان ان انخفاض LT4 يكون أكبر.

- نستنتج أن الفيروس يستهدف للمفاويات T4 تحديدا ولا يستهدف LT8 و LB كما يستهدف الماكروفاج أيضا بنسبة

اقل مقارنة بال LT4.

- الشكل (2):
- من خلال الرسم التخطيطي يتبين ان الفيروس يملك محددًا غشائيا يسمى gp120 يمكنه التثبيت على موقع خاص في المستقبل الغشائي البروتيني CD4 المحمول على سطح غشاء الخلية المستهدفة نتيجة لوجود تكامل بنيوي بينهما مما يسمح بإصابتها.
- من خلال الجدول: الذي يقدم معلومات حول موقع تواجد المؤشرات CD8 و CD4:
- كل من الـ LT4 والبالعات الكبيرة وبلعميات الانسجة (الخلايا المتغصنة) تحمل المؤشر CD4 حيث يكون بعدد أكبر عن LT4 مقارنة مع البلعميات، بينما الخلايا LB و LT8 لا تحمل CD4
- المناقشة:
- من خلال دراسة الوثيقة (2) يتبين ان VIH يصيب خلايا دموية بيضاء محدّة و هي الحاملة لـ CD4 فقط والمتمثلة في LT4 خصوصا والبلعميات الكبيرة وبلعميات الانسجة بنسبة أقل نتيجة وجود تكامل بنيوي بين موقع تثبيت في CD4 ومحدد الفيروس gp120 وهذا ما يسمح بالتكاثر داخلها وتدميرها فينتاقص عددها ما يؤثر سلبا على فعالية الاستجابة المناعية النوعية باعتبار هذه الخلايا ضرورية في تنشيط وتحفيز للمفاويات LT8 و LB. وعليه فان الفرضيتين (1 و 3) صحيحتان والفرضيتين (2 و 4) مستبعدتان.
- 2- وصف بنية ودورة حياة الفيروس: الوثيقة 3 (أ-ب)
- يملك VIH مادة وراثية تتمثل في جزيئات الـ ARN محاطة بكبسولة داخلية بروتينية 4P2 تضم انزيمات نوعية (انزيم النسخ العكسي، انزيم الادماج، انزيم البروتياز)، تحاط الكبسولة الداخلية بكبسولة بروتينية p17 خارجية، محاطة بغشاء يتكون من طبقة مضاعفة من الدسم تتخللها جزيئات جليكوبروتينية هما الجزيئة الضمنية gp41، وجزيئة التثبيت gp120.
- تمر دورة حياة الفيروس بالمراحل التالية:
- تثبيت الفيروس على غشاء الخلية المستهدفة بالارتباط بين gp120 الفيروسي و CD4 ومرافقه على الخلية المستهدفة (بروتين غشائي يسمى CCR5) مما يسهل اندماج غشائي الخلية المستهدفة وغشاء الفيروس وتحرير الكبسولة في الهيولي.
- تخليق ADN الفيروسي بتدخل انزيم النسخ العكسي لـ ARN الفيروسي لذلك يصنف VIH مع الفيروسات الراجعة [Rétrovirus](#) (الفيروسات القهقرية).
- اندماج ADN مع ADN الخلية بتدخل انزيم الادماج.
- استنساخ العديد من ARNv الذي يغادر الى الهيولي ويترجم الى بروتينات فيروسية.
- تجميع البروتينات الفيروسية والـ ARNv لتشكيل فيروسات جديدة يتم تحريرها عبر الغشاء الخلوي عن طريق التبرعم.

3- تحليل منحنيات الوثيقة 3-ج: تمثل نتائج متابعة شحنة الفيروس وكمية الاجسام المضادة و LTC النوعية له و عدد LT4 خلال مراحل الإصابة بالفيروس:

- مرحلة الإصابة (العدوى) الاولى:

نسجل تزايد سريع في شحنة الفيروس التي تصل إلى ذروتها في غضون 6 اسابيع ويرافقه تناقص في عدد LT4 وابتداء من الاسبوع الثالث تظهر الاجسام المضادة للفيروس (مصل موجب) وال LTC وتزايد كميتهما مع تزايد طفيف في عدد LT4.

- مرحلة الكمون بدون اعراض مرضية: تبقى شحنة الفيروس منخفضة وكمية الأجسام المضادة ل VIH، وال LTC عالية وثابتة مع تناقص مستمر في عدد LT4.

- مرحلة السيدا والإصابة بالامراض الانتهازية: عندما يبلغ عدد LT4 قيمة دنيا (اقل من 200خلية / مم مكعب) نسجل تناقص في كمية الاجسام المضادة وال LTC، وتزايد سريع في شحنة الفيروس.

- نستنتج أن: الجهاز المناعي في بداية الإصابة يقاوم الفيروس بتوليد استجابة مناعية نوعية ذات وساطة خلوية وخلوية ولكنه لا ينجح في القضاء عليه نهائيا فتستمر إصابة الLT4 حتى يقضي عليها مسببا انهيار الجهاز المناعي وفقدان المناعة المكتسبة (تراجع الاستجابة المناعية النوعية) فتظهر اعراض السيدا.

الجزء الثالث:

• يهاجم VIH ويتكاثر بشكل خاص في LT4، "الخلايا اللمفاوية المساعدة" التي تتدخل في استجابات مناعية محددة عن طريق تحفيز الاستجابات الخلوية والخلوية بالانترلوكين 2. وايضا البالعات الكبيرة وبعلميات الانسجة التي تلعب دورا هاما في تقديم المستضد وتنشيط اللمفاويات بالانترلوكين 1. بسبب التكامل البنيوي بين CD4 و gp120 ووجود بروتين مرافق (CCR5)

• بمرور الزمن يتناقص عدد الخلايا LT4 إثر تدميرها ما يؤدي إلى نقص المناعة الذي يجعل من الممكن الإصابة بالأمراض الانتهازية (السرطانات، السل، الإصابات الفيروسية المتعددة)

وهذا ما يسبب موت الشخص المصاب.

بعض أعراض مرض السيدا



للمطالعة اقرأ ما كتبه البروفسور صنهاجي في الكتاب المدرسي.

تسبب إصابة الجهاز المناعي بفيروس VIH في ظهور أحد أمراض النقص المكتسب للمناعة (SIDA ou syndrome de l'immunodéficience acquise).

ينتقل فيروس VIH عن طريق الإتصالات الجنسية، عن طريق الدم (إبر، تبادل الحقنات بين المدمنين، نقل الدم بدون كشف مسبق)، أو عن طريق الأم الحامل المصابة إلى الطفل عبر المشيمة خلال الوضع أو عن طريق الرضاعة. ولا توجد طرق أخرى للعدوى ثابتة حاليا. إن التشخيص الروتيني للإصابة بفيروس نقص المناعة يركز على البحث عن أجسام مضادة ضد VIH بتقنية ELISA والمؤكدة بتقنية western-blot.

وفي بعض الحالات إيجاد الفيروس يكون بالبحث عن المورثات الفيروسية أو الـ ARN الفيروسي في البلازما والخلايا باستعمال تقنية التضخيم الإنزيمي (PCR (polymerase chain reaction).
إن فيروس النقص المكتسب للمناعة يتثبت بفضل جزيئة gp120 على الخلايا التي تحتوي مستقبلات CD4 (خاصة بالخلايا LT_4) ويدخل في الخلية المستهدفة بفضل جزيئة الغليكوبروتينية gp41 وبما أنه من الفيروسات الراجعة (القهقرية) فهو يحوّل الـ ARN الخاص به إلى ADN فيروسي بفضل إنزيم الاستنساخ العكسي. بعد ذلك يدخل الـ ADN الفيروسي داخل نواة الخلية المستهدفة ويندمج مع ADN الخلية، هذا الـ ADN المدمج (ADN proviral) قد يبقى كامنا أو يعبر عن نفسه ويؤدي إلى دورة إنتاجية.

خلال تنشيط الخلايا تركب المورثات الفيروسية الـ ARNm الذي يترجم إلى بروتينات فيروسية، تنتقل هذه الأخيرة نحو الغشاء السيتوبلازمي وتحرر بالتبرعم. إذا كانت هذه الدورة الانتاجية للفيروس كثيفة أو قوية فإنها تنتهي بالقضاء على الخلية المستهدفة. وأهم حدث بيولوجي يلاحظ، يتمثل في التناقص التدريجي لعدد اللمفويات LT_4 وتزايد الشحنة الفيروسية. إن هذا التضاعف الفيروسي المكثف قد ينجم عنه طفرات وظهور فيروسات طافرة (VIH mutant)، لأن الفيروس يتميز بقابلية كبيرة لتحوّل المورثات، وتكون نتيجة هذه التحوّلات عدم نجاعة الأجسام المضادة المنتجة من طرف المصاب وكذا الأدوية المضادة للفيروسات. وهكذا فإن الجهاز المناعي المعطوب يترك مكانا لظهور مرض السيدا الذي يتميز أولا بانتفاخ العقد اللمفاوية ثم ظهور إصابات ناتجة عن الجراثيم الانتهازية، أورام، حالات عصبية.

إن طرق العلاج الحالية (متعددة العلاجات) تهدف إلى السيطرة على الانتشار الفيروسي بكتب بعض الأنزيمات الفيروسية (أنزيم الاستنساخ العكسي والبروتياز). واللقاحات التجريبية الحالية المضادة للـ VIH لم تجد نفعا بسبب الطفرات المتعددة للـ VIH.

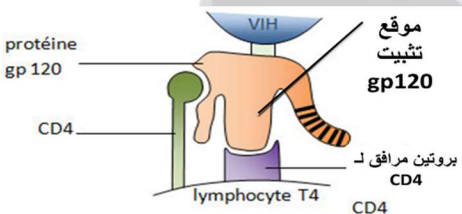
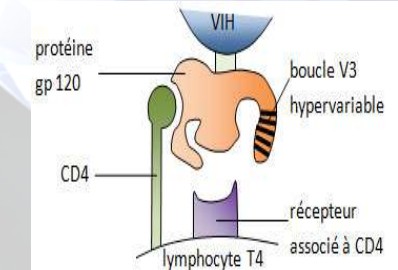
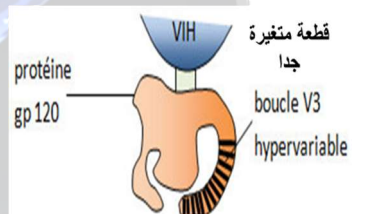
إن العلاج التجريبي بالمورثات المضاد لفيروس السيدا (thérapie génique expérimentale anti-VIH) الذي يركز على تضليل الفيروس يفتح أفقا واعدا لمحاربة هذا الفيروس البروفسور كمال صنهاجي

معلومات مفيدة

لماذا لا يستطيع الجهاز المناعي القضاء على فيروس VIH والتخلص منه بالرغم ان له القدرة على القضاء على أنواع أخرى من الفيروسات؟

❖ لهذا الفيروس مجموعة من الخصائص مرتبطة ببعضها البعض:

- 1- هو من الفيروسات الرجعية لان مادته الوراثية ARN وعند دخوله الى الخلية المستهدفة يرجع الى الخلف ليعطي ADN فيروسي.
- 2- وجود انزيم النسخ العكسي ضروري للعملية السابقة.
- 3- شديد الطفرات حيث ان جميع الفيروسات الرجعية عند النسخ العكسي يتشكل ADN طافر (تغيير على مستوى التتابع النكليوتيدي) وبالتالي على مستوى البروتين الناتج.
- 4- يتكون الجزء البروتيني في محدد المستضد gp120 المسؤول عن التثبيت على بروتينات الخلية المستهدفة (CD4 ومرافقه) من جزء ثابت التسلسل (مشارك بين مختلف سلالات ال فيروس VIH) وجزء شديد التغير يسمى الحلقة V3 يتغير تسلسلها من سلالة إلى أخرى نتيجة الطفرات التي تحدث لـ ADN الفيروسي.

عند الارتباط	لفترة قصيرة جداً (قبل التثبيت)	عندما يكون الفيروس حراً في البلازما
<p>يتثبت البروتين gp 120 بمستقبلات CD4 ومرافقه للدخول إلى الخلية المضيفة.</p> 	<p>لا يبقى موقع تثبيت gp 120 مخفياً بواسطة الحلقة شديدة التغير.</p> 	<p>يتم إخفاء موقع الربط gp 120، بواسطة ما يسمى بحلقة شديدة التغير</p> 

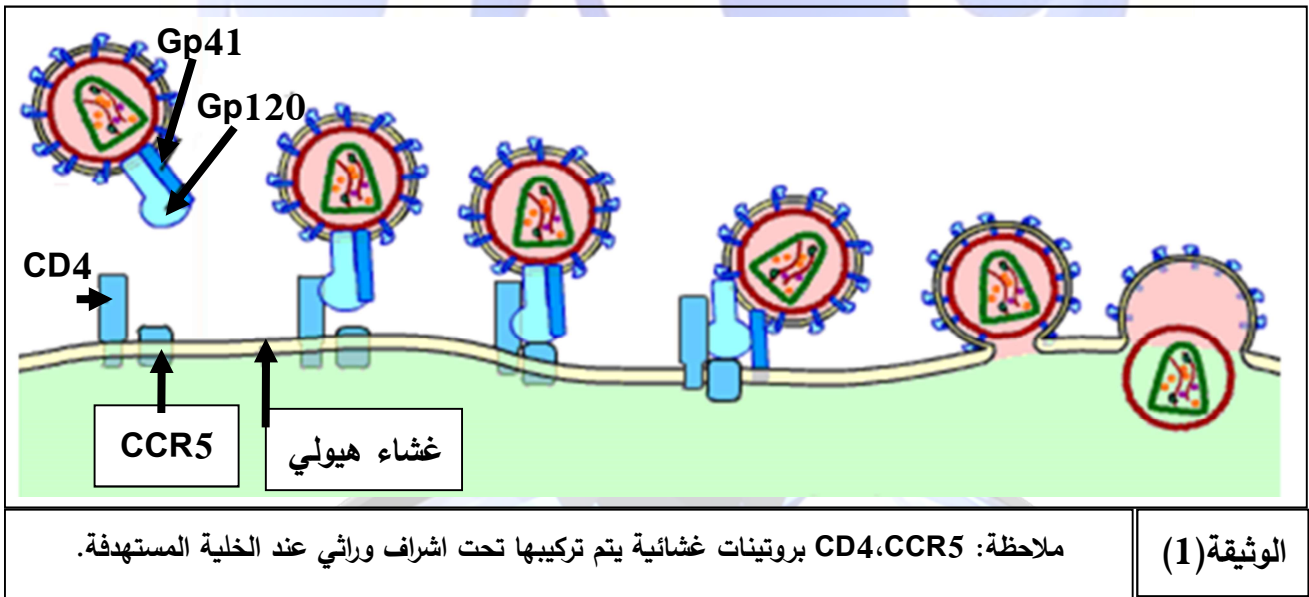
- بما ان الجزء المسؤول عن التثبيت في gp120 غير مكشوف بسبب ان الحلقة V3 تغطيه فان هذه الحلقة هي التي تلعب دور المحدد. ونتيجة لتغيرها الشديد بسبب الطفرات فان الاجسام المضادة التي تنتج لا تكون فعالة في كل مرة تتغير فيها الحلقة V3.

- لذلك فإن إحدى الصعوبات في تطوير اللقاح ضد VIH هي تحديد البروتين الثابت الذي يمكن الوصول إليه على سطح الفيروس، وهناك عدة تجارب علاجية جارية حالياً باستخدام محضرات مختلفة (بروتينات تغلف GP120)

تمرين يعالج حالة خاصة:

لا يستطيع الفيروس التكاثر والانتشار في العضوية الا بالتطفل على خلايا مستهدفة يتم التعرف عليها بفضل جزيئات غشائية محددة الا أن الدراسات التي اجريت في بعض المناطق من العالم أظهرت أن بعض الأشخاص الذين تعرضوا بالفعل لفيروس (HIV = فيروس فقدان المناعة المكتسبة البشري) لا يصابون بالعدوى (مرض السيدا) لفهم سبب ذلك تجري الدراسة التالية:

الجزء الأول: تمثل الوثيقة (1) مراحل التعرف على الخلية المستهدفة من قبل VIH ما يسمح له باختراقها.



1- حدّد دور الجزيئات الغشائية الموضحة في الوثيقة (1) في تطفل الفيروس.

2- اقترح فرضية تفسّر بهما سبب عدم الإصابة بالعدوى عند بعض الافراد مقارنة بالأشخاص العاديين.

الجزء الثاني: للتحقق من صحة الفرضية تجري الدراسة التي أعطت النتائج الموضحة في الوثيقة (2):

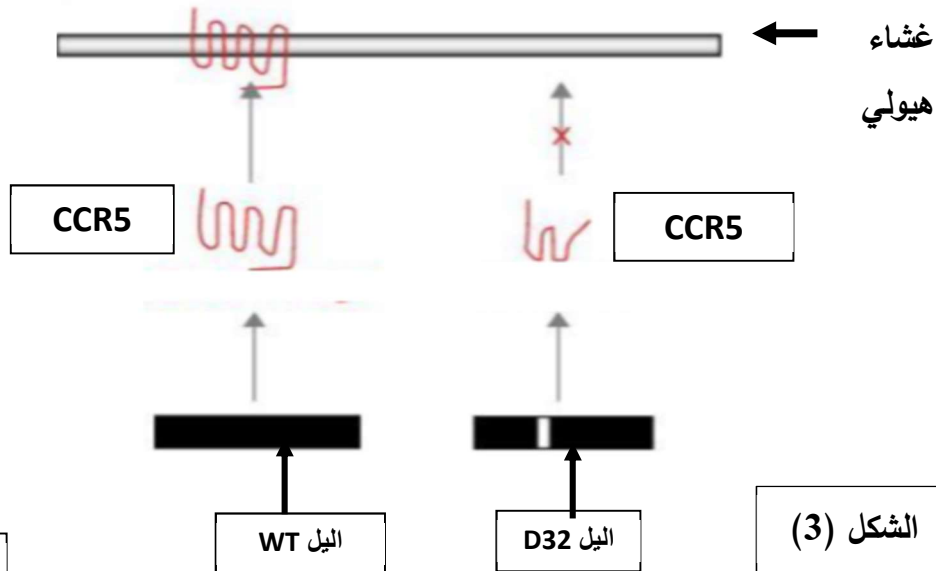
- **الشكل (1):** يقدّم نتائج تطور مرض SIDA عند اطفال تعرضوا للفيروس، حيث يختلف الاطفال من حيث النمط الوراثي بالنسبة للمورثة المشرفة على تركيب البروتين الغشائي CCR5، والتي تتميز بوجود أليلين: **اليل عادي** يرمز له WT واليل طافر يرمز له D32.
- **الشكل (2):** يمثّل النتائج النكليوتدي في الأليلين الطبيعي والطافر.
- **الشكل (3):** يقدّم نتائج التعبير المورثي لكل من الأليلين الطبيعي والطافر.

تطور المرض	سريع	متوسط	بطيء
WT WT متماثل اللواقح	17 طفلا	27 طفلا	5 اطفال
WT D32 متخالف اللواقح	طفل واحد	طفل واحد	0
D32 D32 متماثل اللواقح	00	00	00

الشكل (1)

جزء من الايل WT	... CTCTCATT TTTCCATACAGT CAGTATCAATTCTGGAA ...
جزء من الايل D32	... CTCTCATT TTTCCATACA _____ ...
جزء من الايل WT	... GAATTTCCAGACATTAAAGATAGTCATCTTGGGGGC ...
جزء من الايل D32	... _____ TTAAGATAGTCATCTTGGGGGC ...

الشكل (2)



الشكل (3)

الوثيقة (2)

1- باستغلال أشكال الوثيقة (2) تحقق من صحة الفرضية.

2- في احدى وسائل العلاج الهامة عند الأشخاص العاديين المصابين بال VIH يتم حقنهم بجزيئات CD4 حرة استنتج أهمية هذا الاجراء.

الجزء الثالث: من خلال مكتسباتك وما جاء في الموضوع وضح في نص علمي مختصر (التفاصيل الدقيقة غير مطلوبة) كيف تشكل الإصابة بـ VIH خطرا كبيرا على عضوية الأشخاص العاديين بينما يمكن للبعض الاخر ان ينجو هؤلاء منه.

الحل:

الجزء الأول:

استغلال الوثيقة (1):

- 1- دور البروتينات الغشائية في تطفل الفيروس على الخلية المستهدفة:
- يتثبت البروتين الفيروسي gp120 على البروتين الغشائي CD4 لوجود تكامل بنيوي بينهما، يليه ارتباطه بالبروتين الغشائي CCR5 .
- يسمح هذا الارتباط بانغراز البروتين الفيروسي gp41 في الغشاء الهيولي للخلية المستهدفة وبالتالي اندماج غشاء الفيروس مع غشاء الخلية المستهدفة ليتم طرح محتوى الفيروس في هيولى الخلية والتطفل عليها.
- 2- الفرضية التفسيرية: الفيروس لا يتمكن من التطفل على الخلية المستهدفة بسبب عدم قدرته على الارتباط بالبروتينات الغشائية نتيجة تغير في بنيتها. (لا يوجد تكامل بنيوي بين gp120 الفيروسي وبروتينات الخلية المستهدفة)

الجزء الثاني:

- 1- التحقق من صحة الفرضية باستغلال اشكال الوثيقة (2)
- الشكل (1): مقارنة بين تطور المرض عند اطفال مختلفي النمط الوراثي:
- المورثة المشرفة على تركيب البروتين الغشائي: CCR5 لها اليلان: اليل طبيعي WT واليل طافر D32.
- نلاحظ ان غياب الاصابة بالعدوى تماما عند الأطفال الحاملين اليلين طافرين D32 (متماثل اللواقح)
- بينما يكون تطور الاصابة بالعدوى ضعيفة جدا عند الاطفال الذي يحملون اليل طافر واليل طبيعي (متخالف اللواقح)
- مقارنة بتطور المرض عند الاطفال الحاملين لأليلين طبيعيين يكون عدد الأطفال كبير بتطور سريع ومتوسط
- نستنتج: أن وجود الاليل الطافر للمورثة المشرفة على تركيب البروتين الغشائي CCR5 يكسب العضوة القدرة على مقاومة تطور الإصابة بالمرض.
- الشكل (2): مقارنة بين التتابع النكليوتيدي لكلا الأليلين:
- نسجل غياب قطعة كاملة من السلسلة النكليوتيدية انطلاقا من رقم 18 الى 49 عند الأليل الطافر مقارنة بالاليل العادي
- نستنتج ان الاليل الطافر نتج عن طفرة حذف.
- الشكل (3): يشرف الأليل الطبيعي على تركيب بروتين CCR5 كامل ببنية طبيعية يمكنه التوضع في الغشاء وبالتالي اداء وظيفته في مرافقة CCD4 بينما يشرف الأليل الطافر على تركيب بروتين CCR5 غير طبيعي قصير لا يمكنه التوضع في الغشاء الهيولي.
- وعليه (التركيب): تعود قدرة بعض الاشخاص على مقاومة ال VIH الى ان نمطهم الوراثي يتكون من اليلين طافرين للمورثة المشرفة على تركيب البروتين المرافق CCR5 ما يؤدي الى تعبير مورثي ينتج عنه سلاسل بروتينية قصيرة لا

تظهر على سطح غشاء الخلايا المستهدفة مما يمنع التثبيت الكامل لمحدد الفيروس gp120، وبالتالي عدم اندماج الغشاء الفيروسي بغشاء الخلية المستهدفة هذا ما يمنع التطفل والإصابة بالمرض وعليه الفرضية المقترحة صحيحة.

2- يتم حقن CD4 حررة ترتبط بgp120 الفيروسي وتمنعه من الارتباط بالبروتينات الغشائية للخلية المستهدفة

الجزء الثالث: النص العلمي

فيروس فقدان المناعة المكتسبة VIH من أخطر الفيروسات التي تصيب عضوية البشر مسببة مرض السيدا ولكن بعض الأشخاص لهم القدرة على مقاومته.

فلماذا يعتبر من أخطر الفيروسات على البشر وكيف ينجو بعضهم منه؟

- عند دخول VIH الى العضوية يستهدف الخلايا LT4 خصوصا والبلعميات الكبيرة وبعلميات الانسجة باعتبارها حاملة ل CD4 والمرافق البروتيني CCR5 حيث يسمح الارتباط بينهما وبين gp120 باندماج غشاء الفيروس مع غشاء الخلية المستهدفة بتدخل البروتين gp41 والقاء الكبسولة التي تضم المادة الوراثية ARNm والانزيمات الضرورية للتطفل في الهيولى.
- يتكاثر الفيروس داخل الخلية المستهدفة ما يؤدي الى تدميرها تدريجيا فيتناقص عددها بمرور الزمن، وينتج عن ذلك تناقص في افراز الانترلوكينات الضرورية لتنشيط وتحفيز للمفاويات المسؤولة عن الاستجابة المناعية النوعية الامر الذي يجعل الجهاز المناعي ينهار فتصبح العضوية معرضة للامراض الانتهازية وتصل الى مرحلة السيدا
- تعرض المورثة المشرفة على تركيب بروتين CCR5 إلى طفرة حذف أدى إلى ظهور أليل طافر يشرف على انتاج بروتين قصير غير وظيفي لا يظهر على سطح الغشاء الهيولي مكن الخلية المستهدفة من الإفلات من الفيروس حيث لا يمكنه التثبيت على غشائها وبالتالي لا يتطفل عليها وهذا ما قدم وقاية وحماية ضد الفيروس للأشخاص الحاملين للنمط الوراثي متماثل اللواحق (D32 D32).....((رَبُّ ضارة نافعة))

تمرين مقترح من طرف السيد المفتش نور الدين عزوز :

يعتبر الزكام الموسمي وبائيا يصيب 20% من الاطفال 5% ومن البالغين سنويا ويتسبب في وفاة من 250 إلى 500 ألف شخص في العالم سنويا حسب احصائيات منظمة الصحة العالمية (OMS) وتعد الوقاية من هذا الوباء أفضل وأقل كلفة من العلاج، الا انها غير كافية (اقل جدوى في بعض الاحيان) نظرا لبعض خصائص هذا الفيروس، حيث يضطر الاشخاص كبار السن الى التلقيح كل سنة (بداية الخريف) على العكس من امراض اخرى حيث يتم التلقيح مرة واحدة.

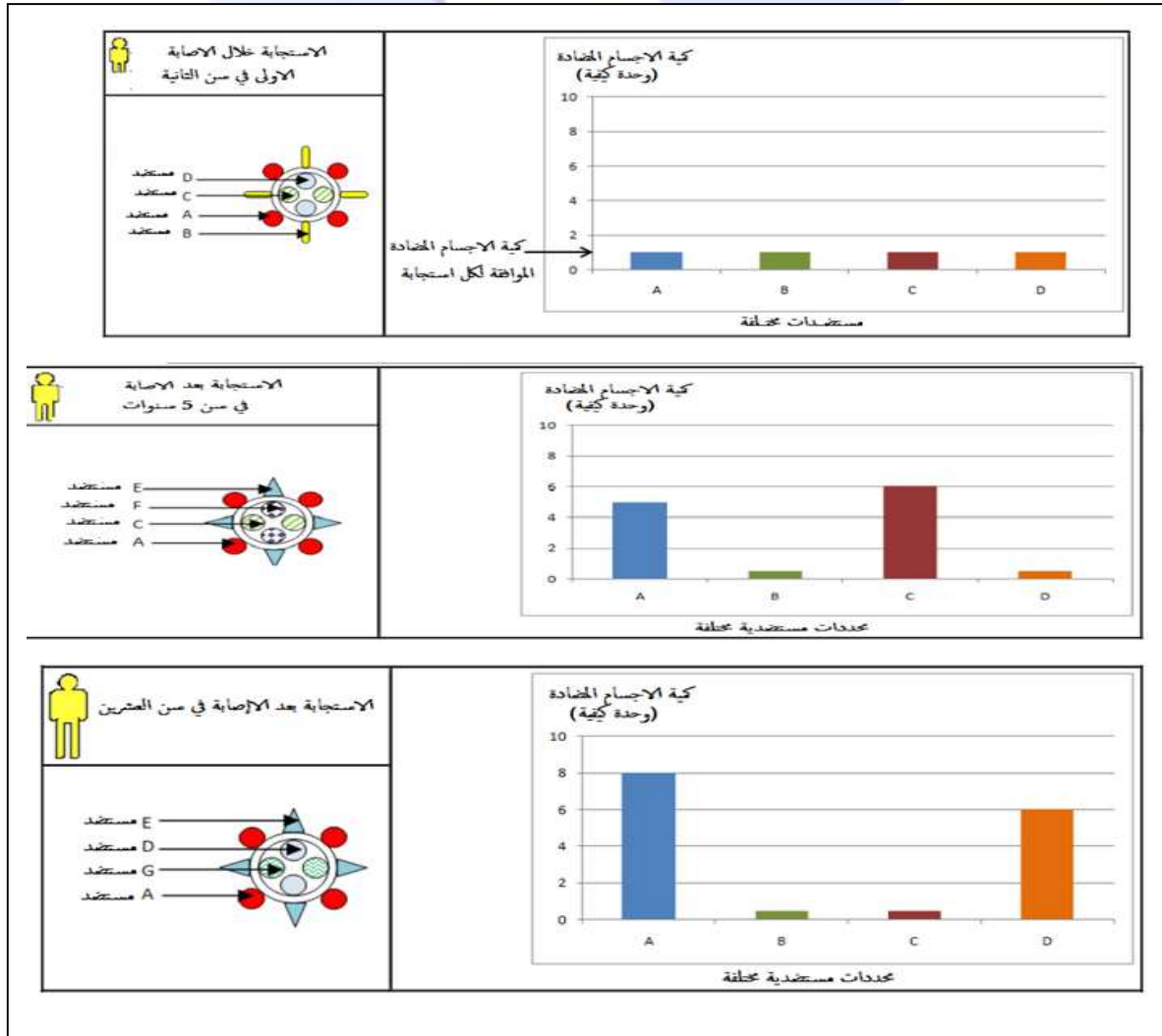
الجزء 1 :

أجريت معايرة لكمية الأجسام المضادة لفيروس الزكام في دم شخص 3 مرات من حياته:

-المعايرة الاولى في سن الثانية من عمره، عندما أصيب لأول مرة بفيروس الزكام

-المرّة الثانية في سن خمس سنوات.

-المرّة الثالثة في سن 20 سنة. نتائج هذه المعايرة ممثلة في الوثيقة 1



1- بالاعتماد على معطيات الوثيقة 1 اقترح فرضية تفسر بها ضرورة التلقيح ضد الزكام عند بداية كل موسم.

الجزء 2 : عند نسخ الذخيرة الوراثية لفيروس الزكام على مستوى خلايا طلائية القنوات التنفسية كثيرا ما تحدث اخطاء في نشاط قراءة انزيم النسخ لمورثات hémagglutinine او Neuraminidase ، عندما لا يتم تصحيحها تنتج ARNm جزيئات مختلفة ومنه بروتينات فيروسية محورة (جديدة) .
توضح الوثيقة (2) قطعتين من الـ ARNm الفيروسي التي تشفر لتركيب بروتين غشائي (أحد المستضدات الغشائية السابقة) يسمح بالتعرف على مستقبل غشائي للخلايا المستهدفة من طرف الفيروس: خلايا طلائية للقنوات التنفسية، القطعة الاولى لـ ARNm غير طافر و الثانية لنفس الـ ARNm بعد طفرة ثانية.

ARNm ... اتجاه القراءة... →	AUCUCGCAUGGC... فيروس غير طافر	الوثيقة 2
ARNm ... اتجاه القراءة... →	AUCUGCAUGGC.... فيروس طافر	

يؤدي ارتباط البروتين الغشائي للفيروس على مستقبل غشائي على خلايا طلائية القنوات التنفسية بإدخال الفيروس بالبلعمة كما يمثله الشكل (أ) من الوثيقة 3 ثم التكاثر داخلها، بينما يسمح التلقيح بإنتاج اجسام مضادة للمحددات الغشائية للفيروس كما يوضحه الشكل (ب) والشكل (ج) من نفس الوثيقة.



1- انطلاقا مما تقدمه الوثائق 2 و 3 من معلومات ضع علاقة بين الطفرات التي يتعرض لها الفيروس باستمرار، الأجسام المضادة وضعف اجراءات الوقاية منه بالتلقيح مع ضرورتها سنويا في بداية كل موسم بما يصادق على الفرضية (ضرورة انتاج لقاح جديد عند بداية كل موسم)

الجزء 3:

إذا علمت ان اللقاح ضد الانفلونزا الموسمية يتضمن مستضدات من 3 سلالات من الفيروس التي انتشرت في العام الفارط وان العدوى تتم عن طريق قطيرات من الرذاذ تنتشر اثناء العطس، وضع كيف يمكن الرفع من فعالية التلقيح وزيادة الحماية (الوقاية) على مستوى السلوك الشخصي.

الحل (اجابتي المقترحة)

الجزء الأول:

- 1 تحليل نتائج معايرة الاجسام المضادة في دم شخص أصيب بفيروس الزكام:
 - المعايرة في سن الثانية إثر الإصابة الأولى: عند إصابة الشخص بفيروس الزكام الذي يحمل 4 أنواع من المحددات المستضدية الغشائية (A.B.C.D) نسجل انتاج 4 أنواع من الاجسام المضادة النوعية لكل محدد بكميات متساوية وضعيفة
 - المعايرة في سن الخامسة إثر الإصابة الثانية بفيروس زكام الذي يحمل 4 أنواع من المحددات المستضدية منها اثنان قديمان (محمولة على الفيروس السابق A.C) واثنان جديان (E.F) نسجل ارتفاع في كمية الاجسام المضادة ضد A وضد C وبقاء كمية ضد B وضد D منخفضة.
 - المعايرة في سن العشرين إثر إصابة الشخص بفيروس الزكام الحامل للمحددات (A.D.E.G) حيث ال محدد A موجود سابقا في الفيروس الأول والثاني والمحدّد D موجود في الفيروس الاول وغير موجود في الفيروس الثاني والمحدّد E موجود في الفيروس الثلثي والمحدّد G جديد، نسجل انتاج ضد A وضد D بكمية كبيرة وتبقى كمية ضد B وضد C منخفضة.
- الاستنتاج: يغيّر فيروس الزكام من محدداته المستضدية بمرور الزمن ويولد استجابة مناعية خلطية تكون فيها الاستجابة الثانوية اقوى من الأولية لنفس المحدّد المستضدي
- الفرضية التفسيرية: يتعرض الفيروس باستمرار الى طفرات تؤدي الى تغيير شكل المحددات المستضدية التي تسمح لها بالافلات من الاجسام المضادة الناتجة عن اللقاح السابق ما يستوجب تغيير اللقاح (تعديل اللقاح بمحددات جديدة)

الجزء الثاني:

1- المصادقة على الفرضية:

- استغلال الوثيقة (2): مقارنة بين تتابع نكليوتيدات ARNm لفيروس طافر واخر غير طافر نلاحظ تشابه في تتابع النكليوتيدات ما عدا في النكليوتيدة رقم 5 تكون C موجودة في الفيروس الغير الطافر وغائبة في الفيروس الطافر نستنتج تعرض المورثة المشرفة على تركيب أحد المستضدات الغشائية لطفرة حذف ما ينتج عنه تغير في بنية المحدد الغشائي.
- الوثيقة (3):
 - من الشكل (1): يحمل غشاء الخلية المستهدفة مستقبلا غشائيا نوعيا يتكامل بنيويا مع محدد الفيروس مما يسمح بارتباطهما وإدخال الفيروس بالبلعمة.

- الشكل (ب) و (ج): الاجسام المضادة التي تنتج إثر اللقاح ترتبط مع محدد الفيروس بفضل التكامل البنيوي بين موقع التثبيت في المنطقة المتغيرة ومحدد الفيروس الذي ولدها مشكلة معقدات مناعية تغلف الفيروس وتمنعه من الارتباط مع المستقبلات الغشائية على سطح الخلايا المستهدفة من جهة، ومن جهة أخرى تتخلص منها البلعيمات بفضل مستقبلات غشائية بروتينية تثبت الاجسام المضادة.
- وعليه فان تعرض المادة الوراثية للفيروس (ARN) للطفرات يؤدي الى تغيير المحددات الغشائية تولد استجابة مناعية أولية ضعيفة من جهة و من جهة أخرى الاجسام المضادة التي ينتجها لقاح سابق تصبح غير فعالة بسبب عدم قدرتها على الارتباط بالمحددات الجديدة مما ستوجب تجديد اللقاح في بداية كل سنة يتوافق مع الفيروس الطافر الجديد.

الجزء الثالث:

التوضيح:

ان فاعلية اللقاح ترتبط بدمج العديد من المحددات المستضدية لكي يتعرف عليها الجهاز المناعي جميعا فتتولد استجابة مناعية أولية ضعيفة وتتشكل ذاكرة تتدخل في الاستجابة الثانوية عند دخول أي سلالة من الفيروس فيكون الرد المناعي قويا يسمح بإنتاج كمية كبيرة من الاجسام المضادة النوعية التي ترتبط معه وتمنع انتشاره وتكاثره في الخلايا المستهدفة.

كما ان الوقاية خير من العلاج وذلك بتجنب الاحتكاك مع الأشخاص في الأماكن الضيقة واستعمال الكمادات لمنع دخول الفيروس الى العضوية.

